UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 N° 170

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en octobre 1970

par

Jacqueline SOURDILLAT

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur SOREL	Président
Monsieur le Professeur BARDIER	Assesseurs
Monsieur le Professeur REGNIER	
Monsieur le Professeur DALOUS	
Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI	Suppléant

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0029

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 N° 170

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en octobre 1970

par

Jacqueline SOURDILLAT

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur SOREL	Président
Monsieur le Professeur BARDIER	Assesseurs
Monsieur le Professeur REGNIER	
Monsieur le Professeur DALOUS	
Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI	Suppléant

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. LAZORTHES Assesseur (Médecine) : MONNIER Assesseur (Pharmacie) : M. BREUILLAUD
Doyens Honoraires : MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MÉDECINE

Clinique médicale et cardiologique ..... MM. MERIEL
Clinique médicale Sud ..... GADRAT
Clinique chirurgicale ..... FICAT
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... FABRE Pierre
Clinique chirurg. et du cancer GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..... ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires ..... LHEZ
Clinique des maladies infectieuses ..... N...
Clinique médicale infantile et puériculture ..... SOREL
Clinique médicale de la première enfance ..... BARDIER
Clinique de Neuro-chirurgie LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique ..... GERAUD
Clinique obstétricale ..... PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologiq. CADENAT
Clinique ophtalmologique .. N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... CALVET
Clinique de pneumo-phtisiolog. DELAUDE
Clinique rhumatologique .... RUFFIE René
Accouchement et obstr. sociale JAHIER
Anatomie ..... BASTIDE
Anatomie appliquée ..... POULHES
Anatomie pathologique ..... FABRE Jacques
Anesthésie et Réanimation .. LARENG
Bactériologie et virologie .. Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A .... AUVERGNAT
Biophysique médicale B .. BRU
Chimie biologique ..... VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie ..... MARQUES
Embryologie générale ..... BROUSSY Jean
Hématologie ..... RUFFIE Jacques
Histologie ..... BIMES
Hydrologie. thérap. et climatol. DARNAUD
Hygiène et médecine sociale MONNIER
Immunologie ..... DUCOS
Med. légale et méd. du travail PLANQUES
Pathologie chirurgicale .... DAMBRIN
Patholog. génér. et méd. expér. SENDRAIL
Pathologie médicale ..... RIBAUT
Physiologie ..... LAPORTE Yves
Physiologie appl. et pharmacol. BAISSET
Sémiologie et clinique médic. LAPORTE Jacques
Thérapeutique ..... DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie .. GUILHEM
Anatomie pathologique ..... BOUISSOU
Biochimie médicale ..... DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie .. PLANEL
Maladies infectieuses ..... ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie ..... CLAUX
Pathologie médicale ..... BOULARD
Physiologie ..... MONTASTRUC
Physiologie ..... BESSOU
Physique médicale ..... COMMANAY
Pneumo-phtisiologie ..... MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique .... FABRE Jean
Bactériologie Parasitol., Virol. Mme LARENG
Biochimie médicale ..... VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale ..... GEDEON
Chirurgie générale ..... SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire ..... ESCHAPASSE
Electro-radiologie ..... PONS
Electro-radiologie ..... ROULLEAU
Médecine génér. et thérapeut. BOLLINELLI
Ophtalmologie ..... DEODATI
Pédiatrie ..... DALOUS
Neuro-chirurgie ..... ESPAGNO Jacques
Médecine génér. et thérapeut. SUC
Pédiatrie ..... REGNIER
Médecine générale ..... RIBET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Carcinologie ..... ESTRADE
Médecine génér. et thérapeut. BES
Pathologie expérimentale .. GLEIZES
Médecine générale ..... ARLET Jacques
Thérapeutique, Réanimat. méd., Rééduc. fonction. et Hydrol. SALVADOR M.
Radiologie ..... COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie ..... ALBAREDE J.-L.
Pédiatrie génétique médicale . ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale ..... ESCAT Jean
COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatol. Chirurgie Plastique et Reconstruct. UTHEZA Guy
Urologie ..... PONTHONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique ..... SOLEILHAVOUP JP
Biophysique ..... GUIRAUD Robert
Physiologie ..... PAGES Bernard
Parasitologie ..... LARROUY
Immunologie Hématologie Maladies du Sang ..... BIERME Robert
Anatomie et organogénèse .. JUSKIEWENSKI S.

AGRÉGÉS

Médecine générale ..... CALAZEL
Médecine générale ..... RASCOL
Médecine générale ..... LE TALLEC
Chirurgie générale ..... FICAT
Chirurgie générale ..... GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie DUPRE
Hydrologie ..... DENARD
Médecine légale ..... GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie .. GAYRAL
Obstétrique ..... ESPAGNO Guy
Ophtalmologie ..... BEC

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie générale ..... SOUQUET
Pathologie chirurgicale ..... DIEULAFE

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie ..... LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie .. N...
Chimie analytique ..... PITET
Toxicologie, hygiène indust. et hydrologie ..... BOURBON
Chimie pharmaceutique .... BLANC
Microbiologie ..... BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie .. .. CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale ..... STANISLAS
Physiologie, Zoologie et parasitologie pharmaceutique ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... COUTURIER
Sciences naturelles ..... Mme CAUJOLLE
Toxicologie ..... BROUSSY Georges

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique ..... BERTRAND
Zoologie ..... GAYREL

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Botanique ..... Mme LASCOMBES
Microbiologie ..... MICHEL Georges
Pharmacodynamie ..... CROS Jean
Physiologie ..... DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique ..... ROUFFIAC Robert
Chimie biologique ..... SOULA Georges
Toxicologie ..... MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal ..... M. ROCHE

UNIV. TOULOUSE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

bien faible témoignage
de ma profonde reconnaissance
et de toute mon affection.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Officier de la Légion d'honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur de Clinique des Maladies de la Première Enfance

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez prodigué votre enseignement avec la plus grande bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur REGNIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Vous avez bien voulu nous confier l'exécution de ce travail.

Nous vous remercions pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigués.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse déférence.

Monsieur le Professeur DALOUS

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Nous vous remercions pour la grande bienveillance avec laquelle vous avez bien voulu nous dispenser votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre déférence.

Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Vous avez bien voulu siéger à notre Jury de thèse.

Nous vous remercions très respectueusement et nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. BARTHE

Chef de Clinique des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse.

Vous nous avez fait profiter de votre enseignement.

Nous tenons à vous en remercier.

A Messieurs les MÉDECINS ET CHIRURGIENS

DU CENTRE HOSPITALIER D'AUCH

Vous nous avez réservé un accueil bienveillant et nous vous remercions vivement pour les connaissances pratiques que vous nous avez prodiguées.

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT D'AUCH

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'anémie est un désordre fréquent en pathologie infantile, qui revêt des aspects cliniques et hématologiques d'une grande diversité correspondant à la multiplicité des causes possibles. L'anémie se définit comme un appauvrissement du sang, caractérisé par la diminution notable d'un, de plusieurs ou de tous ses éléments (anémie totale, anémies partielles). Ce mot s'applique souvent à une anémie partielle caractérisée par la diminution du nombre des globules rouges.

En fait la meilleure définition de l'anémie est celle qui fait appel au taux d'hémoglobine. Lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 grammes pour 1 000 chez le garçon et à 14 pour 1 000 chez la fille il y a anémie.

L'hémoglobine est en effet le pigment transporteur d'oxygène fonction essentielle du globule rouge.

La baisse de l'hémoglobine s'accompagne presque toujours d'une baisse de l'hématocrite et cette mesure pourrait aussi servir de définition convenable.

Différents critères de classification ont été proposés par les auteurs ; aucune classification n'est pleinement satisfaisante ; il semble toutefois que les classifications basées sur le caractère hypochrome, hyperchrome ou normochrome de l'anémie soient le plus souvent retenues.

1. - *LES ANEMIES HYPOCHROMES*

a) caractéristiques hématologiques

Ce sont des anémies qui comportent une diminution de la concentration d'hémoglobine dans le globule rouge (c'est-à-dire du rapport $\frac{\textit{hémoglobine}}{\text{hématocrite}}$

b) 2 Groupes

— anémies hypochromes hyposidérémiques (fer sérique < à 60 γ/100 ml.

Souvent méconnues parce que le dosage de l'hémoglobine est mal exécuté.

Elle reconnait trois ordres de causes :

Soit troubles de l'absorption intestinale du fer (diarrhées prolongées, maladie coeliaque) ;

Soit hémorragies répétées peu abondantes (hernie diaphragmatique, angiome, polype, etc...) ;

Soit carences d'apport martial anténatal ou post natal.

— anémies hypochromes hypersidérémiques exceptionnelles.

Leur trouble fondamental est un trouble de la synthèse de l'hémoglobine, la charge d'hémoglobine est insuffisante et le fer non utilisé s'accumule dans le sérum.

- Constitutionnelles : thalassémie
  maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.
- Acquises : intoxication au plomb.

2. - *LES ANEMIES HYPERCHROMES*

a) caractéristiques hématologiques

Ce sont des anémies mégaloblastiques ou la valeur globulaire dépasse 1,15 et où le diamètre moyen des hématies est volontiers supérieur à 8 microns.

b) étiologie

Elles sont dues soit à une carence en vitamine B 12,
soit à une carence en acide folique,
soit à ces deux facteurs.

— par carence d'apport
— par troubles de l'absorption 2 aires à
  — une maladie coeliaque
  — un traitement antiépileptique
  — botriocéphale.

3. - *LES ANEMIES NORMOCHROMES*

Rassemblent un grand nombre d'anémies dont le mécanisme et l'étiologie sont très variés.

La valeur globulaire est comprise entre 0,85 et 1,15.

a) post hémorragiques

b) hémolytiques

acquises (ex. incompatibilité foeto-maternelle)
génétiques

— maladie de Minkowski Chauffard
— déficit enzymatique intra-érythrocytaire
— hémoglobinopathies.

c) Par hypersplénisme.

Elles associent : splénomégalie, anémie, neutropénie et thrombopénie, moëlle riche avec arrêt de maturation.

Elles seraient dues à l'excessive destruction des érythocytes dans la rate.

- Splénomégalies infectieuses ou parasitaires
- Splénomégalies congestives
- Hémopathies malignes à localisation splénique
- Splénomégalies par surcharge (maladie de Gaucher : maladie de Niemann Pick).

d) Par insuffisance medullaire.

A) Acquises

— *atteinte élective de la lignée rouge* ou erythroblastopénie aigüe qui peut se voir au cours de l'insuffisance rénale aigüe ; au cours de certaine poussées de déglobulisation dans la maladie de Minkowski-Chauffard.
— *atteinte des 3 lignées* associe dans un tableau grave : anémie, hémorragies, infections.

Les insuffisances médullaires aigües ou subaigües secondaires :

— aux infections malignes (leucémies aigües, transformations blastiques terminales d'une leucémie myeloïde chronique, Hodgkin, sympatoblastome).
— aux traitements des affections malignes : agents physiques et chimiques
— aux intoxications par insecticides, produits ménagers et surtout médicaments.

Les insuffisances médullaires chroniques : terme évolutif de la maladie d'Albers Schônberg.

B) Constitutionnelles

— atteinte élective de la lignée erythrocytaire : maladie de BLAKFAN-DIAMOND.
— atteinte des 3 lignées : maladie de FANCONI.

Notre travail portera sur 1 cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND suivi depuis 4 ans et diagnostiqué à l'âge de 7 semaines.

C'est BLACKFAN-et-DIAMOND qui devaient définir la maladie « comme une anémie lentement progressive, commençant tôt dans la première enfance sans aucune tendance hémorragique, avec une leucopénie seulement modérée et avec production d'un nombre insuffisant de réticulocytes par la moëlle osseuse qui peut témoigner d'une hypoplasie modérée ».

Cette définition donnée par BLACKFAN DIAMOND se heurte à plusieurs difficultés en raison de la variabilité des critères retenus par les différents auteurs.

Les seuls critères indiscutés sont :

— anémie intense, isolée relativement bien supportée, résistant aux différents traitements antianémiques habituels
— anémie normochrome, normocytaire
— réticulopénie
— absence de gros désordres dans les lignées blanches et plaquettaires
— absence d'étiologie actuellement connue.

Par contre les critères suivant sont discutés par beaucoup d'auteurs

— L'âge de début : dans la première enfance pour la plupart, beaucoup plus tardivement pour quelques autres
— l'incidence familiale
— la nature des anomalies erythroblastiques médullaires
— la durée de l'évolution
— le traitement
— la date de l'éventuelle guérison spontanée.

Ceci explique la richesse du vocabulaire utilisé par les différents auteurs qui ont décrit cette maladie sous les noms de

— anémie hypoplastique congénitale
— anémie hypoplastique idiopathique
— anémie erythrodysgénésique
— anémie par erythrogénese imparfaite
— erythroblastopénie chronique idiopathique
— hypoplasie erythrocytaire chronique
— erythrophtisie
— aplasie primaire de la lignée rouge.

Il n'est pas possible actuellement de discerner si cette diversité est liée aux variations d'une maladie unique ou s'il faut en tirer argument pour envisager un démembrement de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND.

HISTORIQUE

HISTORIQUE

Bien que la maladie de BLACKFAN et DIAMOND soit une affection rare et peu connue, (120 cas environ dans toute la littérature) de nombreux auteurs tant en France qu'à l'étranger ont effectué des travaux sur cette maladie hématologique.

Nous essayerons d'établir une chronologie des travaux effectués.

Nous distinguerons 3 grandes périodes :

I. - *PERIODE de 1911 à 1936*

Différents cas d'anémie sévère sont publiés sans que les auteurs semblent parler de la même maladie.

en 1911 BENJAMIN
en 1925 FINKELSTEIN
en 1932 LESCHER
en 1936 JOSEPHS qui entrevoie la maladie.

II. - *PERIODE de 1938 à 1951*

C'est en 1938 que commence l'histoire de cette mystérieuse et passionnante affection avec la communication, à la société américaine de Pédiâtrie, de BLACKFAN-DIAMOND qui font mention de quatre cas d'anémie profonde sévère apparaissant dans l'enfance accompagnée d'une hypoplasie modérée de la lignée rouge dans la moelle, d'une réticulocytose inadéquate.

Ils donnent leur nom à cette anémie hypoplasique du petit enfant.

De nombreux cas vont alors être publiés ; parmi les noms des différents auteurs retenons le nom de CATHIE en 1959 qui

reprend l'étude de la maladie et note une morphologie particulière présentée par les enfants atteints de cette affection.

C'est surtout le faciès qui est décrit, donnant l'impression que ces enfants sont frères et sœurs :

— ils ont des cheveux fins, très clairs, clairsemés
— un hypertélorisme
— une discrète exophtalmie
— un nez camus
— une lèvre supérieure épaisse
— une bouffisure de la partie supérieure du visage.

Pour CATHIE cette anémie est dénommée Erythrogenesis imperfecta.

III. - *PERIODE qui va de 1951 à notre époque :*

C'est l'ère thérapeutique et étiopathogénique en même temps que d'autres observations sont rapportées.

— En 1951 GASSER publie la première rémission obtenue après emploi des corticoïdes.

— En 1953 ALTMAN-MILLER (1) découvre, chez un malade atteint de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, dans l'urine une substance fluorescente intensément bleuâtre qu'ils identifient comme étant de l'acide anthranilique.

Ils administrent du tryptophane à leur malade par voie orale et trouvent une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide anthranilique.

La relation de cette perturbation métabolique avec l'anémie existante n'a pas été élucidée et ne l'est pas encore.

1954 JEUNE-REVOL-LABRE

font une revue générale portant sur 50 cas publiés.

1954 BURGERT et Coll.

la maladie est décrite pour la première fois chez 2 frères.

1961 DIAMOND ALLEN (23)

étudient 30 cas et relatent 5 autres atteintes de deux membres d'une même fratrie.
Précisent ce qu'il faut entendre par anémie congénitale hypoplasique.

1962 JEAN BERNARD (8)

apporte 14 observations personnelles.
Fait le point sur l'état actuel de notre connaissance et de notre ignorance.

1965 SACREZ (68)

publie une observation ou l'anémie survient chez un enfant présentant des malformations multiples. La nature congénitale et vraisemblablement génétique de l'affection est envisagée.

1966 ELIACHAR et Coll. (27)

étudient le métabolisme du tryptophane non seulement chez l'enfant atteint de la maladie mais chez les parents et les frères et sœurs.

1967 NICOLINI LONGO (50)

recherche la possibilité d'une anomalie chromosomique et étudie le cayotype de leur malade sans trouver d'anomalie.

1968 BENTEGEAT (4)

reprend les 111 cas de la littérature publiés jusqu'à cette date, ajoute 3 cas personnels et essaie de tracer le devenir de l'enfant atteint de cette maladie.

Les différents auteurs qui ont étudié cette maladie sont arrivés à en faire un ensemble bien structuré, mais une question reste encore dans le domaine purement hypothétique c'est celle de la physiopathogénie.

OBSERVATION PERSONNELLE

Dossier n° 852.66

OBSERVATION PERSONNELLE

Sophie P... est née le 24 juin 1966 à Toulouse après une grossesse et un accouchement normal, pesant 3 kg 200 et criant immédiatement.

L'examen clinique systématique à la 24 h ne décèle rien d'anormal.

L'enquête familiale est négative ; les parents de Sophie sont en parfaite santé.

Pascal le frère de Sophie, est né le 5 juin 1965.

C'est maintenant un grand garçon plein d'activités et son état de santé est plus que satisfaisant.

Sophie paraissait très menue, plus délicate que son frère ; son appétit était capricieux (allaitement artificiel avec un lait en poudre acidifié) et surtout ses parents rétrospectivement trouvaient Sophie très pale sans qu'aucune inquiétude ne les conduisent à montrer Sophie à un médecin.

I - DEBUT DE LA MALADIE

1°. - Rhinopharyngite banale.

Celui-ci remonte à la 7e semaine de la vie de Sophie en août 1966.

Les grands parents de Sophie habitant Ajaccio, sa maman décide d'aller passer les vacances avec les deux enfants à Ajaccio.

Brusquement quelques jours après leur arrivée à Ajaccio, le 6 août, Sophie fait une rhinopharyngite avec température élevée (39°) qui parait banale au médecin appelé pour soigner l'enfant.

2°. - Aggravation de l'état général.

Dans la nuit du 6 au 7 août, à la banale rhinopharyngite devait succéder un état angoissant avec

Dyspnée
Légère cyanose des lèvres contrastant avec une paleur extrême
Nez pincé
Tachycardie.

Devant ce tableau inquiétant ,le médecin rappelé devait diriger l'enfant vers le service de pédiatrie du Docteur L. BADETTI à Ajaccio.

3°. - La maladie est étiquetée à l'hôpital d'Ajaccio.

a) Examen clinique à l'entrée dans le service le 7 août 1966.

On note :

— une paleur intense avec muqueuses décolorées
— une légère dyspnée
— une tachycardie
— pas de signes hémorragiques pas de purpura, pas d'ecchymoses
— pas d'ictère, ni subictère conjonctival
— les organes hématopoïetiques sont normaux
— aucune malformation congénitale ni dysmorphie.

b) Bilan biologique.

1. - Bilan hématologique

— Formule - Numération sanguine :

Globules rouges 975 000
Globules blancs 8 200

Polynucléaires	(Neutrophiles	16
	(Basophiles	0
	(Eosinophiles	3
Lymphocytes		73
Monocytes		10

Plaquettes 156 000

Réticulocytes non recherchés.

— Résistance globulaire h_1 = 3,4

— Bilirubine totale 7 mgr/L

— Médullogramme : disparition complète de la lignée rouge
lignée granuleuse abondante
petit nombre (4 %) de leucoblastes.

2. - Bilan électrolytique R.A.S.

c) Le diagnostic de maladie de BLACKFAN-DIAMOND est porté devant l'association :

1) de la paleur isolée
2) de l'anémie intense normochrome isolée
3) de l'erythroblastopénie intense.

d) Traitement :

1) transfusion de 250 cc de sang isogroupe O Rh négatif
2) Corticothérapie : Δ cortisone à raison de 7 mg, 5/jour.

Sous traitement, une correction de l'anémie devait être constatée (numération des globules rouges après transfusion 4 200 000).

Correction éphémère 10 jours plus tard, une chute des globules rouges devait déjà être enregistrée (3 600 000).

e) Evolution :

1) Abandon de la corticothérapie volontairement ; la maman n'ayant plus jugé utile de continuer le traitement au-delà du 15e jour.
2) Retour à Toulouse en septembre, les vacances étant terminées ; l'enfant est pâle.

II - EVOLUTION CLINIQUE, HEMATOLOGIQUE DE LA MALADIE

Quatre périodes peuvent être distinguées :

— La période initiale ou
- le diagnostic est confirmé à Toulouse
- le traitement instauré
- un épisode cardiovasculaire secondaire aux transfusions survient

— Une deuxième période très courte d'arrêt de la corticothérapie
— Une troisième période où la corticothérapie est reprise
— Une quatrième période où le rythme d'administration de la corticothérapie est modifié ainsi que la dose.

A) Première période

Elle s'étend de septembre 1966 à avril 1967.

a) Confirmation du diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND
Début septembre dès son arrivée à TOULOUSE, Sophie est admise dans le service de Pédiatrie à PURPAN (maladies de la 1re enfance).

1) Examen clinique le 7 septembre 1966 :

— Pâleur généralisée, cutanéomuqueuse surtout
— Pas de signes hémorragiques type purpura
— Pas de subictère
— Poids 4 kg 150 pour une taille de 50 cm
— Auscultation cardiaque : souffle systolique
— Pas d'hépato mégalie, ni de splénomégalie
— Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

En résumé même tableau que celui présenté à Ajaccio : Pâleur intense isolée.

2) Examen biologique :

— Bilan hématologique

Hémogramme :

globules rouges	2 000 000
globules blancs	7 200
Polynucléaires neutrophiles	22
« eosinophiles	0
« basophiles	0
Lymphocytes	67
Monocytes	11

— Hb 42 %
— VG 1,05
— Mensuration des hématies normale
— Résistance globulaire normale
— Plaquettes 370 000

— Medullogramme

Myeloblastes 2

Promyelocytes 1

Myelocytes neutrophiles 1,4
Metamyelocytes neutrophiles 6
Granulocytes neutrophiles 7,4

Myelocytes eosinophile 0
Metamyelocyte eosinophile 0
Granulocyte eosinophile 0

Basophiles 0

Lymphocytes 7 8

Monocytes 1,6

Plasmocytes 0

Proerythroblastes 1,6

Erythroblastes basophiles 0
Autres erythroblastes 0
Lymphoblaste 1

Erythorblastopénie majeure avec infiltration lymphocytaire très importante.

— Bilan d'hémostase
TP = 90 %.

Thromboelastogramme normal.

— Fer sérique 180 γ
— Bilirubine totale 3,1 mg
directe 0,3 »
indirecte 2,8 »
— Tests immunologiques négatifs
— Protides, électrophorèse normale
— Immuno électrophorèse : aucune anomalie décelable
— Electrophorèse de l'hémoglobine R.A.S.
— Recherche de sang dans les selles est négative.

— Bilan électrolytique
  — sanguin
  — urinaire
  } normaux

— Bilan urinaire
  — albumine, acétone 0
  — culot R.A.S.
  — chromatographie des acides aminés R.A.S.

3) Caryotype normal.

4) Examen radiologique :

— radio pulmonaire
— poignet
— crâne
— bassin
} R.A.S.

Au terme de ce bilan le diagnostic est confirmé devant l'anémie intense isolée avec réticulopénie et erythroblastopénie.
L'absence de signe d'hémolyse.
L'absence d'atteinte des autres lignées.

b) Traitement :

1) du 8 septembre au 8 octobre 1966 : *transfusions uniquement;* traitement purement transfusionnel à la demande. 5 ou 6 transfusions de 30 à 50 cc chacune ; le chiffre des globules oscille largement, l'anémie se reproduisant avec régularité.

2) le 8 octobre 1966 : *Introduction de la corticothérapie* 10 mgr de prednisolone soit 2 mgr/Kg/jour associée à une antibiothérapie de couverture et à une polyvitaminothérapie.

3) du 8 octobre au 24 novembre :

— Corticothérapie maintenue à la même dose ainsi que l'antibiothérapie et la polyvitaminothérapie.

— Transfusions toujours à la demande, 4 à 5 transfusions soit une transfusion chaque 15 jours.

4) le 24 novembre 1966 :

— Corticothérapie à une dose supérieure soit 12 mgr 5 de Prednisone, car ce traitement n'a pas permis d'espacer les transfusions avec la dose de 10 mgr.

— Antibiothérapie — Vitaminothérapie.

Un médullogramme ne nous montre aucune tendance à l'amélioration ; l'erythroblastopénie persiste avec la même importance. A noter également de nombreuses anomalies morphologiques : asynchronisme de maturation, anomalie des noyaux, anisocytose, polychromatophylie.

5) du 24 novembre au 2 janvier :

— le traitement associe toujours prednisolone à raison de 12 mgr 5/jour.
Antibiothérapie
Vitaminothérapie

— Les transfusions sont maintenues et leur rythme est si rapproché qu'un des accidents majeurs de ce traitement transfusionnel ne tarde pas à survenir :

c) Hémochromatose avec traduction cardiaque essentiellement.

1) le 14 décembre : incident cardiaque.

Au cours de la consultation, nous sommes frappés par :

— la survenue de pauses cardiaques.

— L'enregistrement électrocardiographique montre que les irrégularités du rythme ne sont pas dues à la respiration mais sont liées à l'apparition d'extrasystoles extrêmement fréquentes une tous les 4 à 6 complexes.

Ces extrasystoles sont parfois polymorphes, ventriculaires.

Par ailleurs l'E.C.G. parait pathologique en ce sens qu'il existe une déviation axiale gauche,

— des critères d'hypertrophie auriculaire droite avec des ondes P pointues atteignant 3 ou 4 mm en DI, des ondes T positives en D2 D3 et isoélectriques en VI alors que l'aspect des précordiales est en faveur d'une prédominance gauche.

— Radiographie du thorax montre une cardio mégalie.

En résumé cette enfant pose le problème d'une possible hypertrophie biventriculaire gauche et droite et d'une hypertrophie auriculaire droite avec des troubles du rythme.

— 2 diagnostics se posent :

s'agit-il d'une malformation cardiaque surajoutée (on a trouvé à plusieurs reprises un petit souffle systolique de pointe) ou bien s'agit-il d'un début d'hémochromatose due aux transfusions répétées.

2) Le 2 janvier 1967, réhospitalisation pour bilan de la maladie, bilan cardiaque et décision thérapeutique.

— Bilan général de la maladie.

Après 5 mois de surveillance les conclusions sont :

- échec de la corticothérapie à la dose de 12 mgr 5 et retentissement staturopondéral important de la corticothérapie état cushingoïde accentué.
- l'anémie se reproduit rapidement après les transfusions sanguines (en moyenne 2 transfusions par mois).
- bilan hématologique.

  — hémogramme
  globules rouges 2 650 000
  réticulocytes 3 000/mm3

  — Médullogramme (ponction sternale)
  persistance de l'erythroblastopénie contrastant avec une densité cellulaire normale.

— bilan cardiaque

  — E.C.G. : extrasystoles fréquentes de type ventriculaire mais disparition des signes d'hypertrophie biventriculaire.

  — Téléradiographie du cœur pas de modification de la silhouette cardiaque.

— Exploration du fer sérique et du fer urinaire

  — Fer sérique 180 γ/l

  — Sidérurie seulement de 45 γ/24 h

— Après perfusion de 500 mg deferoxamine sidérurie atteint 300 γ/24 h.

— Décision thérapeutique

maintien de la corticothérapie

essai des thérapeutiques anabolisantes

surtout introduction deferoxamine faite par cure de 20 jours à la dose de 500 mg/jour avec surveillance du fer sérique et urinaire.

transfusion à la demande.

3) Le 17 mars 1967, rehospitalisation pour rechute de l'anémie et élévation du fer sérique.

— Examen clinique

— paleur très intense
— faciès cushingoïde
— pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie
— existence d'une tachycardie avec extra-systoles et souffle systolique.
— Poids 5 kg 800 pour 62 cm.

— Bilan biologique

— hémogramme 2 700 000 globules rouges
— médullogramme (ponction moelle iliaque) apparition d'un caractère nouveau :

trouble de la maturation au stade acidophile sans blocage apparent. Persistance de erythroblastopénie.

— Fer sérique 200 γ sidérurie très basse 40 γ 24 h passant à 300 γ après perfusion deferoxamine.

— l'Exploration du métabolisme du tryptophane chez Sophie ne devait montrer aucune anomalie.

— Thérapeutique

Aucune modification n'est apportée.

— transfusions à la demande
— maintien de la corticothérapie
— cure deferoxamine.

B) Deuxième période

Cette deuxième période brève, 3 mai - 3 juin fut caractérisée par

a) un arrêt de la corticothérapie devant

— l'état cushingoïde important
— l'énorme retard staturopondéral chiffré à — 3 déviations standards aussi bien pour la taille que pour le poids
— la nécessité de transfuser quand même l'enfant.

b) Rechute très importante de l'anémie puisque le 2 juin

— cliniquement

l'enfant est d'une pâleur livide, très asthénique, très tachycardique avec à l'auscultation la réapparition du souffle systolique.

— hématologiquement
anémie à 950 000 globules rouges.

C) Troisième période

Février 1968 - Juin 1970 : Reprise de la corticothérapie mais celle-ci est maintenant pratiquée de façon discontinue.

a) de février 1968 au 15 mai 1968

— Cliniquement
légère reprise du poids, amélioration plus sensible sur le plan statural, développement psychomoteur normal.

— Hématologie

- anémie oscillant entre 1 700 000 et 2 500 000
- réticulopénie intense.

— Thérapeutique
corticothérapie 1 jour sur 3 à la dose de 12 mgr 5. Transfusions suivant un rythme invariable de 1 par mois et cure de desféral une tous les 2 ou 3 mois.

b) du 15 mai au 30 mars 1969

1) Thérapeutique :

— maintien de la corticothérapie un jour sur 3, mais on diminue la dose de 2 mgr 5 par jour, soit 12 mgr 5.

— Les transfusions sont inévitables au minimum toutes les 4 semaines entrainant un risque certain d'hémochromatose.

2) 2e incident cardiovasculaire probablement dû à l'hémochromatose : le 13 novembre 1968.

— cliniquement
tachycardie intense accompagnée d'une dyspnée.

— E.C.G.
extrasystoles monomorphes ; discrets troubles de la repolarisation.

— Radiographie
silhouette cardiaque globalement augmentée de volume.

Cet incident sur la sphère cardiovasculaire incite à une grande prudence dans le domaine des transfusions.

— Celles-ci ne seront faites que lorsque le chiffre des globules rouges tombera au-dessous de 2 500 000.

— Un dosage du fer sérique s'avère indispensable chaque mois et une cure de Desféral sera faite en fonction des résultats de la sidérémie.

c) du 1er avril 1969 à juillet 1970

1) Sur le plan clinique :

— aucun épisode infectieux, cardiaque ou autre ne doit être noté.

— sur le plan staturopondéral
après une longue période d'hypotrophie, nette reprise pondérale (retard d'une 1/2 déviation) et staturale (retard d'une déviation).

— sur le plan psychomoteur : R.A.S.

— Sophie est une petite fille aux cheveux bruns, aux yeux noirs très expressifs. Son teint est mat sans que l'on puisse retenir la conséquence de l'hémochromatose. Elle est menue, mais non chétive et ne présente plus aucune trace du faciès cushingoïde qu'elle présenta à plusieurs hospitalisations. Elle est pleine d'entrain et adore jouer.

2) Sur le plan hématologique :

— l'anémie est toujours récidivante

— le médullogramme ne montre toujours pas d'amélioration

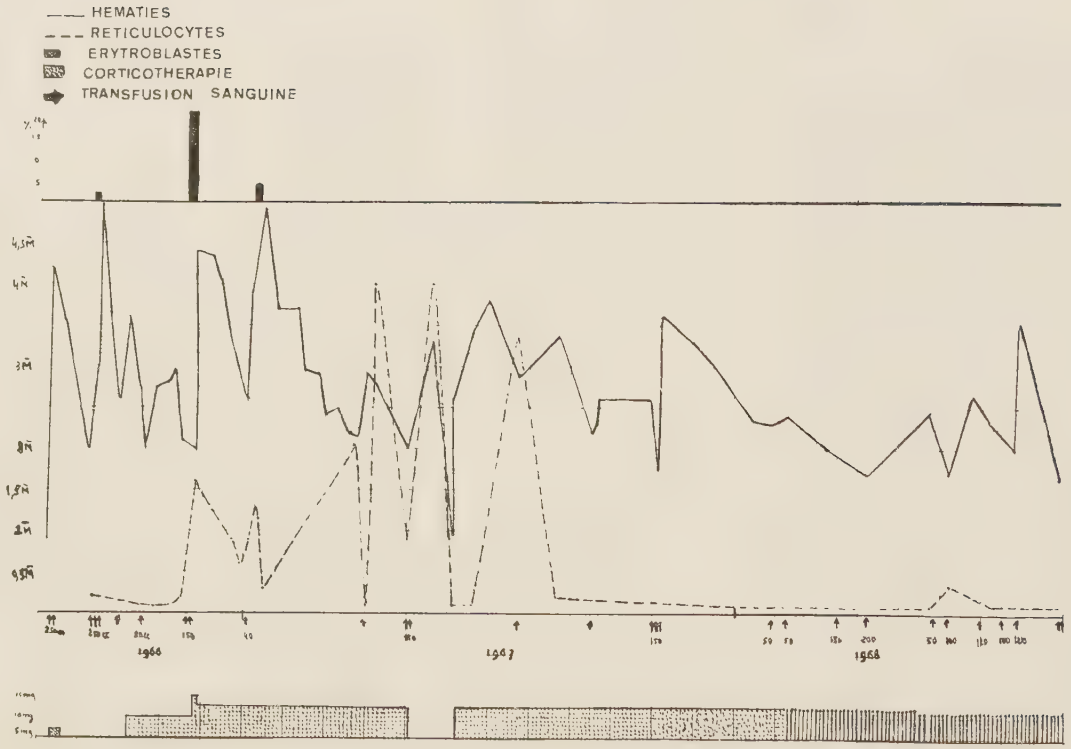
— le fer sérique est toujours à surveiller.

3) Sur le plan thérapeutique :

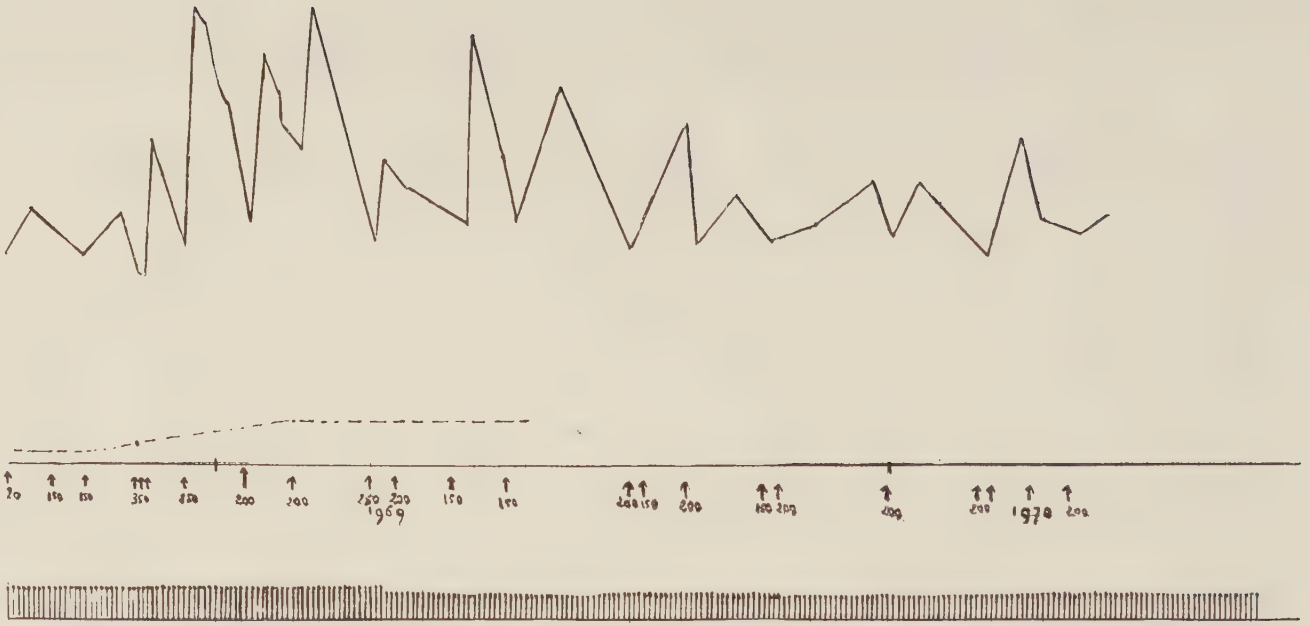
— Corticothérapie au rythme inchangé de 1 jour sur 3, mais nouvelle diminution de la dose : 10 mg/jour.

— transfusion au rythme inchangé de 1 par mois

— cure de desféral tous les 3 mois environ.

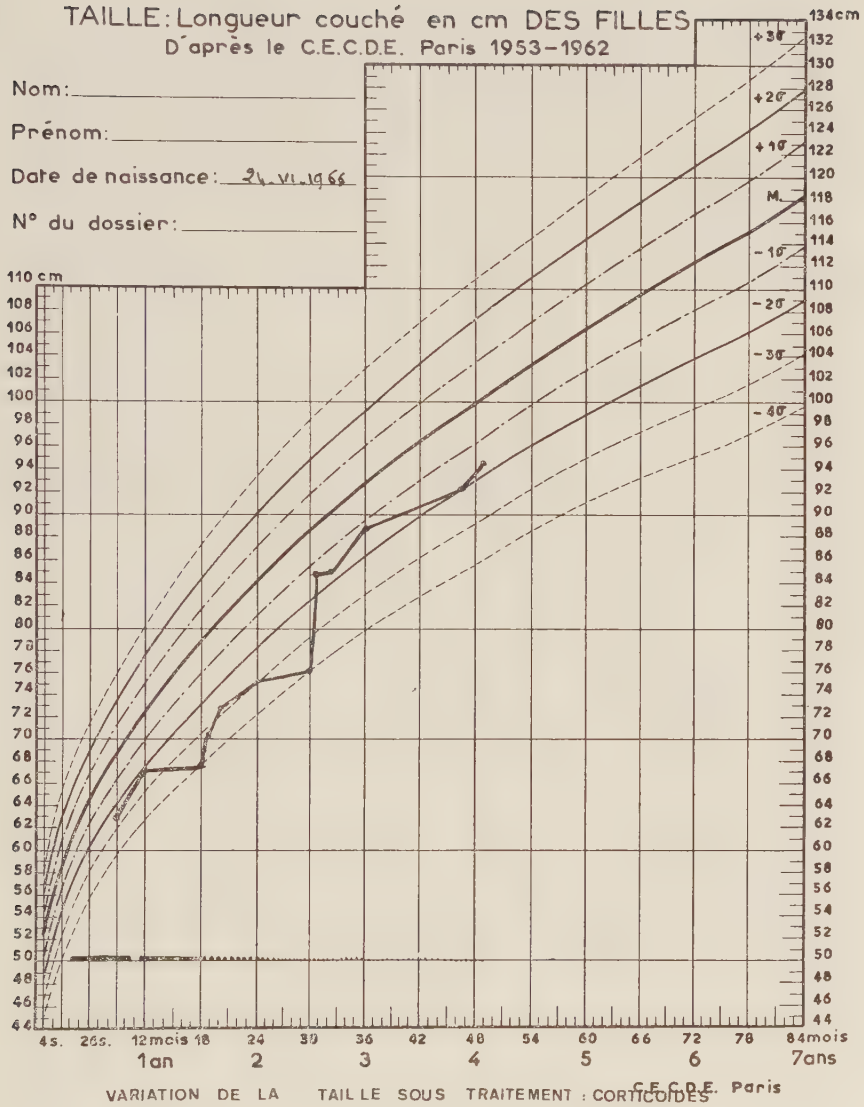


VARIATION DES HEMATIES, RETICULOCYTES, ERYTHROBLASTES MEDULLAIRES AU COURS DE L'EVOLUTION



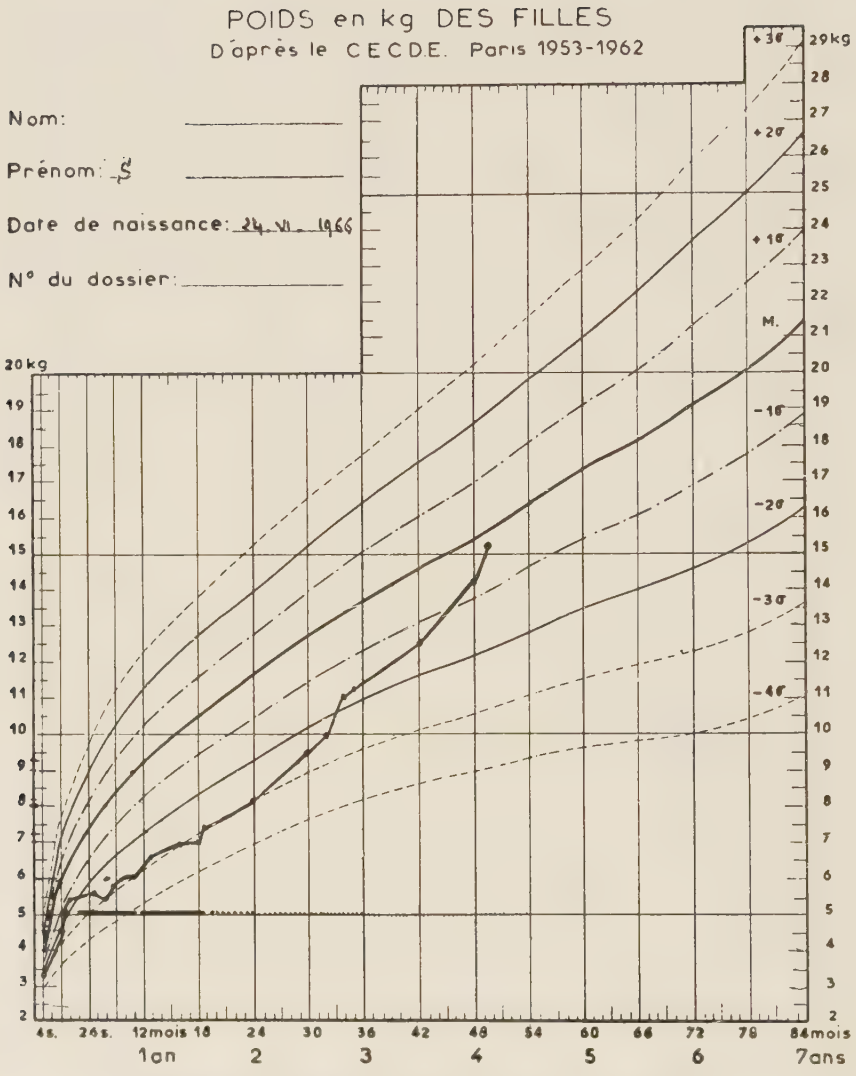
VARIATION DES HEMATIES - RETICULOCYTES - ERYTROBLASTES MEDULAIRES AU COURS DE L'EVOLUTION

VARIATION DU FER SERIQUE SOUS TRAITEMENT PAR LE DESFERAL



VARIATION DE LA TAILLE SOUS TRAITEMENT : CORTICOÏDES

C.E.C.D.E. Paris



VARIATION DU POIDS SOUS TRAITEMENT: CORTICOIDES

III - RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION

Sophie P., petite fille sans antécédent personnel ni héréditaire chez qui on découvre en août 1966, à l'âge de 7 semaines, à l'occasion d'un épisode aïgu de rhinopharyngite, une anémie sévère à 975 000 G.R. qui se révèle liée à une erythroblastopénie médullaire à peu près totale avec absence de réticulocytes et sans atteinte des lignées blanches et plaquettaires.

Le diagnostic de la maladie est envisagé à l'hôpital d'Ajaccio où fut hospitalisé l'enfant et devait être confirmé à l'hôpital de Purpan à Toulouse, en septembre 1966.

D'octobre 1966 à mai 1967.

L'enfant n'est pas amélioré par la corticothérapie et les transfusions sont trop rapprochées.

Un incident cardiaque dû très probablement à l'hémochromatose marque cette période. Un contrôle régulier du fer sérique des cures deferoxamine sont prescrites.

De mai 1967 à juin 1967.

Arrêt de la corticothérapie marquée par une rechute très sévère de l'anémie (900 000 G.R.).

De juin 1967 à juin 1970.

Reprise de la corticothérapie avec des doses moindres et une administration qui de continue sera faite discontinue au rythme de 1 jour sur 3.

Les transfusions sont toujours nécessaires environ toutes les 4 à 5 semaines.

Le fer sérique est toujours assez élevé nécessitant des cures de Desféral tous les 2 à 3 mois.

La croissance nettement arrêtée pendant tout le temps du traitement à doses élevées de corticoïdes et administrées journalièrement a repris correctement depuis le passage à des doses moindres et discontinues.

COMMENTAIRES DE NOTRE OBSERVATION

COMMENTAIRE DE NOTRE OBSERVATION

Nous avons présenté un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND suivi depuis maintenant 4 ans.

Plusieurs points nous semblent devoir être mis en exergue.

1er. - L'âge du début de la maladie est précoce : 7 semaines à vrai dire il semble que la pâleur ait existé dès les premiers jours de la vie.

2e. - Une enquête familiale devait se révéler négative. Les parents, grands-parents n'ont jamais présenté des signes cliniques en faveur d'une anémie (les grands-parents sont même des donneurs de sang).

Le frère aîné est en très bonne santé.

3e. - La découverte de la maladie ne fut pas faite sur la pâleur de l'enfant mais à l'occasion d'un épisode infectieux de rhinopharyngite avec brusque aggravation de l'état général.

4e. - Le diagnostic de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND fut aisé, l'anémie présentait tous les caractères de celle décrite par l'auteur.

5e. - Le trouble de l'érythropoièse, tout d'abord purement quantitatif, puis au trouble quantitatif s'est surajouté un trouble qualitatif : arrêt de la maturation erythrocytaire au stade acidophile.

6e. - Physiopathologie. Aucune étiologie précise n'a pu être trouvée. Un caryotype s'est montré normal. Une exploration du métabolisme du tryptophane n'a pas permis de retrouver les anomalies citées par les auteurs et en particulier ALTMAN et MILLER (1).

7°. - Sur le plan thérapeutique. A l'Hôpital d'Ajaccio, traitement associe transfusions et corticothérapie mais très vite arrêt de la corticothérapie par la maman.

A l'Hôpital de Toulouse ; d'abord transfusions uniquement. Puis corticothérapie continue. Arrêt très bref de la corticothérapie. Reprise de la corticothérapie continue puis discontinue avec palier degressif.

8°. - Evolution en fonction du traitement. L'anémie se reproduit et les transfusions sont indispensables une fois par mois.

Peut-être, peut-on dire que la corticothérapie permet d'espacer les transfusions puisqu'une tentative d'arrêt s'est soldée très vite par des rechutes très sévères de l'anémie obligeant à transfuser à un rythme plus accéléré et plus abondamment.

La répétition de ces transfusions finit par créer un début d'hémochromatose à manifestation essentiellement cardiaque et plus spécialement à type de troubles du rythme.

L'emploi des corticoïdes à dose assez importante entraine un gros retard staturo pondéral qui ne sera rattrapé que lorsqu'une corticothérapie discontinue et à dose inférieure sera instaurée.

9°. - Il serait bon de compléter cette étude sur la maladie de BLACKFAN-DIAMOND par une étude

— du métabolisme du tryptophane chez les parents, le frère

— de faire un caryotype aux parents, au frère

— d'entreprendre une exploration du Fer radio-actif avec calcul de la demi-vie biologie du Fer, du taux d'incorporation globulaire, renouvellement du fer plasmatique

— une exploration au Cr radio-actif

— bilan du retentissement viscéral de l'hémochromatose avec au besoin des ponctions biopsie en particulier du foie, de la rate, de la peau.

— bilan endocrinien pour voir si la maladie associée à une participation endocrinienne ralentit les métabolismes.

ETUDE DE LA MALADIE DE BLACKFAN-DIAMOND

ETUDE DE LA MALADIE DE BLACKFAN-DIAMOND

I. - *ETUDE CLINIQUE*

A. - *Les circonstances étiologiques :*

1er. - *Le sexe.*

Les enfants des deux sexes sont touchés par cette anémie ; peut-être, peut-on dire que la fille est légèrement plus atteinte que le garçon.

JEAN-BERNARD et SELIGMANN (8) sur une étude de 68 observations de la littérature et l'analyse de 14 observations personnelles notent

39 filles et 29 garçons sur 68 cas de la littérature.

Notre observation est celle d'une petite fille atteinte par la maladie.

2e. - *La race.*

Toutes les races sont citées

— dans la race blanche, il ne semble pas y avoir de prédominance géographique

— dans la race jaune, le 1er cas fut décrit en 1958 : cas d'un enfant Japonais par TADA KEIYA et Coll. (78).

— la race noire compte elle aussi ces observations

— en 1964, SHARIPO dans l'American Journal of disease children expose la maladie d'un petit enfant de race noire

— de même IBRAHIM en 1966 dans ARCHIVES of disease inchildhood.

3e. - *Notion de consanguinité.*

Très rarement retrouvée.

4°. - *Groupe sanguin.*

Aucune préférence pour tel ou tel groupe n'est à retenir. L'incompatibilité sanguine n'intervient pas et n'a jamais été retrouvée.

5°. - *Caractère familial.*

Les formes familiales sont rares sans être tout à fait exceptionnelles.

Les auteurs qui assemblent des séries assez longues d'anémies hypoplastiques signalent généralement des formes familiales :

BURGET : 12 cas, une famille ;
DIAMOND : 30 cas, cinq familles ;
SELIGMANN (73), une famille (forme franche) deux familles si l'on tient compte des formes latentes ;
RAVAILLE, une famille

6°. - *Poids à la naissance.*

Si la prématuration n'est pas fréquemment retrouvée la débilité est très souvent retenue, du moins si l'on base sa définition sur un poids de naissance inférieur à la normale.

JEAN BERNARD, sur 42 cas de la littérature ou le poids de naissance est noté, relève 15 fois un poids de naissance nettement inférieur à 3 kg (1 800 gr et 2 700 gr).

Sur ses 14 observations personnelles, 5 ont moins de 3 kg à leur naissance.

7°. - *Grossesse et accouchement.*

Dans la plupart des observations, aucun incident ne vient interrompre le déroulement normal de la grossesse et l'accouchement se passe dans de bonnes conditions.

8°. - *Alimentation.*

Ne saurait être mise en cause ; certains et pour la plupart sont nourris au sein, d'autres au lait de vache ou bien au lait en poudre. FONTAN (31) montre bien que l'alimentation n'a aucun rôle dans la génèse de la maladie.

Un des 2 cas qu'il nous rapporte avait une alimentation des plus fantaisistes due à l'ignorance maternelle ; un régime bien conduit avec vitaminothérapie associée n'eut aucune influence favorable sur l'anémie qui continue de se manifester comme auparavant.

9°. - *Infections.*

L'influence déclenchante d'épisodes infectieux ne peut être retenue étant donné qu'on ne la retrouve pas dans la majorité des cas.

Cependant quelques observations en font mention.

GASSER signale 1 cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND survenant après une rougeole.

GLANZMANN après 1 rhinopharyngite.

REVOL BOTHIER après 1 toxicose.

SACREZ après dyspepsie.

10°. - *Problème du début réel de la maladie.*

Le début réel de la maladie est difficile à préciser étant donné le caractère progressif de ce dernier caractérisé essentiellement par la pâleur qui n'attire l'attention que lorsqu'elle atteint un certain degré d'intensité.

Dans la majorité des cas où le début est exactement indiqué le *début est très précoce* avant 6 mois.

JEAN BERNARD sur 52 cas relève 41 cas avant 3 mois, 14 cas personnels avant 6 mois.

Notons qu'il n'est pas rare de diagnostiquer la maladie dans la première semaine de la vie.

JEAN BERNARD toujours, sur les 41 cas trouve 17 fois une pâleur intense constatée à la naissance et ayant fait l'objet d'une formule numération. Ce début est aussi retrouvé par d'autres auteurs tels

DESCHAMPS
RAVAILLE
FONTAN-VERGER
WEILL
SELIGMANN, etc...

Mais *un début plus tardif* a cependant été noté par certains auteurs.

Jusqu'en 1962 nous trouvons 7 observations entre 7 mois et 4 ans ;

en 1962 REVOL et BOTHIER (66) publient trois cas d'anémie hypoplastique où le début se situe aux âges de 8 mois, 9 mois et 28 mois.

Ces mêmes auteurs ont également observé deux syndromes anémiques qu'ils rapportent à la maladie de BLACKFAN-DIAMOND en raison des caractères hématologiques, chez des adultes.

B. - *SIGNES CLINIQUES.*

Le tableau que réalise l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est d'une extrême simplicité car d'une extrême pauvreté semiologique.

1) *La pâleur.*

Le tableau clinique se résume en effet à l'apparition chez un petit enfant (fille ou garçon) d'une pâleur persistante qui s'aggrave petit à petit et qui amène à faire le premier examen hématologique.

C'est le seul signe positif, absolument constant.

2) *Retentissement du syndrome anémique.*

a) *Sur le système cardiovasculaire*

tachycardie régulière
dyspnée
souffle systolique apexien fonctionnel

DIAMOND-ALLEN signalent 12 fois sur 30 l'existence d'un souffle systolique qui devait disparaître après correction de l'anémie par des transfusions.

b) *Sur le développement staturo-pondéral*

L'hypotrophie peut être découverte au moment même de l'anémie et peut s'expliquer par l'intensité de cette dernière et surtout par sa chronicité.

Le développement staturo-pondéral presque normal au tout début de la maladie peut montrer un ralentissement net dans les mois et les années qui vont suivre le début de la maladie ; à ce moment là, l'anémie n'est plus seule responsable du ralentissement, la corticothérapie, l'émochromatose sont à leur tour cause de cette croissance médiocre ou même nulle.

c) *Sur l'état général et l'activité*

L'état général est parfaitement conservé.

L'appétit est normal ; toutefois lorsque l'anémie est trop intense l'enfant refuse les aliments proposés.

Ce n'est que rarement et pour des pertes globulaires importantes que l'on note une modification du comportement, une tristesse, une diminution de l'activité.

3) *L'examen est négatif.*

On ne retrouve ni syndrome hémorragique d'aucune sorte, ni ictère ou subictère.

Selles, urines sont normales.

Il n'exite ni hépatomégalie, ni splénomégalie, encore que DIAMOND signale les avoir découvertes chez plusieurs de ses malades ; mais cette augmentation toujours modérée du foie et de la rate est rapportée par lui au retentissement circulatoire de l'anémie car les transfusions suffisent à les faire disparaître.

En cas d'hémochromatose consécutive à des transfusions itératives l'hépato-splénomégalie n'est pas rare et l'augmentation du volume de la rate peut alors entraîner une modification des signes hématologiques par le biais d'un hypersplénisme surajouté.

Ni hypertrophie ganglionnaire, ni thymique.

L'examen neurologique est strictement normal.

En résumé NEGATIVITE de l'examen clinique et c'est cette négativité de l'examen jointe à la pâleur des muqueuses et des conjonctives persistante qui orientera vers le diagnostic.

4) *Malformations congénitales.*

Par analogie avec la maladie de FANCONI, l'on a recherché dans la maladie de BLACKFAN-DIAMOND des malformations congénitales.

Elles n'ont été retrouvées que chez un petit nombre de malades et sont tellement variables d'un cas à l'autre que l'idée d'une simple coïncidence est très vraisemblable.

Pour citer quelques-unes de ces malformations

JEAN BERNARD, 1 cas avec bec de lièvre et division palatine ; 1 cas avec luxation congénitale de la hanche.

RAVAILLE, bifidité du pouce gauche avec aspect en y intéressant les phalanges avec syndactylie de la 1re phalange et deux ongles bien formés et bien différenciés.

L'HIRONDELLE, Nanisme micromélique avec dysmorphie osseuse réalisant un aspect proche de l'achondroplasie.

5) *Morphologie décrite par CATHIE.*

Pour terminer cette étude clinique, signalons que quelques auteurs ont retrouvé chez leurs malades une morphologie particulière décrite par CATHIE en 1950 et qui fait que ces enfants présentant ce faciès semblent être tous frères et sœurs.

Les malades ont :

— des cheveux fins, très clairs, rares
— un bouffissure de la partie supérieure du visage
— un hypertélorisme
— un nez camus
— une discrète exophtalmie
— une lèvre supérieure épaisse.

Cette morphologie particulière n'est que très inconstamment retrouvée.

Les signes cliniques pour ne pas dire le seul signe clinique est la pâleur de l'enfant, isolée, intense et persistante. Le diagnostic déjà bien orienté sera confirmé par les signes hématologiques et l'examen biologique s'efforcera de trouver une cause à cette anémie isolée.

II. - *HEMATOLOGIE*

A. - *Sang*

1er. - *Anémie.*

C'est au moment où la pâleur est reconnue ou peu après que sont établis dans la grande majorité des cas les premiers hemogrammes.

— Nombre de globules rouges :

  Les chiffres trouvés lors de la première numération sont bas entre 600 000 et 1 200 000 globules rouges/mm3.

— Caractère de l'anémie.
  Anémie normochrome, normocytaire.

— Pas de déformation des globules rouges
  sauf pour FISHER ALLEN, RINVIK.

2e - *Réticulopénie.*

Est une des caractéristiques majeures de cette maladie.

Elle est constante.

Elle est intense, atteignant des taux très bas voisins de 1 % et même moins.

Facile à mettre en évidence témoignant dès avant la ponction médullaire du défaut de l'erythropoièse.

La brusque augmentation du taux des reticulocytes dans le sang périphérique sera un signe d'appréciation facile de l'efficacité de la corticothérapie.

3e. - *Formule blanche de la maladie.*

Aucune anomalie n'est remarquée aussi bien qualitativement que quantitativement.

— Dans de très rares observations ; une légère granulopénie est signalée. C'est du reste le cas pour les premiers malades de BLACKFAN-DIAMOND.

Une légère hyperleucocytose est aussi trouvée mais presque toujours elle est explicable par un petit état infectieux qui a du reste amené à découvrir la maladie.

A noter également la possibilité d'un certain degré d'eosinophilie sanguine que JEAN BERNARD retrouve chez 8 de ces malades personnels au début de l'évolution de la maladie.

De même 2 cas sont cités par LELONG, par BURGET.

4e. - *Les plaquettes.*

Leur nombre est bien supérieur à 100 000/ mm3.

Il n'a jamais été signalé de thrombopénie.

5e. - *Il n'y a aucun signe d'hémolyse.*

— La bilirubinémie est normale
— Le stercobilinogène fécal
— Les réactions immunologiques avec recherche d'auto-anticorps.

Sont négatives

— La résistance globulaire
— Le taux du fer sérique

} sont normaux.

B. - *Moelle.*

Le médullogramme est important pour affirmer le diagnostic de maladie de BLACKFAN-DIAMOND déjà orienté par la réticulopénie.

— Il confirme l'intégrité des lignées granulocytaires et mégacaryocytaires.

— Il précise l'atteinte de la lignée erythrocytaire.

Rapidement il apparait que contrairement à l'aspect monomorphe que présentait le sang périphérique, des anomalies diverses pouvaient être rencontrées dans la moelle osseuse.

Nous pouvons décrire trois aspects possibles du trouble erythropoiétique.

1er. - Dans la grande majorité des cas on note *des altérations quantitatives* : dans 50 % des observations le médullogramme met en évidence une diminution globale du chiffre des erythroblastes qui au lieu de représenter 15 à 20 % des éléments médullaires n'en représente plus qu'un pourcentage très bas.

— toujours au-dessous de 10 % (RINVIK, FISHER ALLEN, MARTONI, etc...)

— très fréquemment même au-dessous de 1 à 2 %

0,6 % pour HOYER
0,8 % GLANZMANN
1 % SMITH
2 % PALMEN VALHQUIST
2 % REVOL-JEUNE

— La disparition totale des erythroblastes n'est pas une exception.

Elle est signalée au moins par moment dans les observations d'auteurs tels que

ROBSON-SWEENEY
GASSER
PIERRET
REVOL

Dans ce premier groupe, quand le nombre d'erythroblastes est toutefois assez élevé pour faire un compte valable on s'aperçoit que l'équilibre entre les différents stades de maturation est normal.

Il y a bien là, au sens strict du terme ERYTHROBLASTOPENIE trouble de la génération cellulaire et non de la maturation, suffisante à elle seule pour expliquer le déficit périphérique en globules rouges.

2°. - Dans un nombre de cas moins important (37 %) *altérations qualitatives.*

La richesse de la moelle peut être normale ou plus souvent diminuée.

Mais surtout l'équilibre entre les différents érythroblastes est perturbé et il semble exister un véritable arrêt de maturation à un stade du reste variable suivant les malades.

On admet actuellement que d'un proerythroblaste naissent 8 erythrocytes après passage par les stades d'erythroblastes

basophiles
polychromatophiles
acidophiles

BERNARD et Coll ont constaté dans 3 cas un arrêt au niveau du proerythroblaste.

FONTAN, 1 cas au niveau de l'erythroblaste basophile.

BERNARD, 3 cas au niveau de l'erythroblaste polychromatophile.

LELONG, 1 cas.

3°. - *Moelle normale.*

Beaucoup plus rarement rencontrée.

La lignée erythroblastique est normale et même parfois riche avec un équilibre normal entre les différents erythroblastes.

Pourtant le sang périphérique ne contient qu'un taux très faible de réticulocytes.

Pour JEAN BERNARD, un défaut de maturation au stade le plus tardif de l'erythroblaste (erythroblaste acidophile) explique à la fois la moelle riche en erythroblastes et le sang pauvre en réticulocytes.

JEAN BERNARD sur 14 observations : 3 cas de ce type.
CATHIE également.

Dans les deux derniers groupes, le mot même d'ERYTHROBLASTOPENIE : ne convient plus pour définir l'anomalie médullaire et ceci explique la multiplicité des appellations données à la maladie.

DIAMOND préfère isoler ces formes dans un cadre spécial auquel il continue à donner le nom d'ERYTHROGENESIS IMPERFECTA ; mais cette attitude est pour certains (J. BERNARD) très critiquable.

Les différentes anomalies pouvant se succéder chez un même malade

— telle moelle riche va devenir nettement hypoplasique (CATHIE)
— telle moelle erythroblastopénique, montrer un net blocage de maturation.

D'autre part, la richesse erythroblastique peut être assez notablement différente d'un territoire médullaire à l'autre et à un même moment.

Cette diversité du médullogramme d'un malade à l'autre parfois chez un même malade d'une période à l'autre donne une valeur toute particulière à la réticulopénie qui est un élément majeur de la maladie et permet de rattacher les formes à moelle riche ou normale.

4°. - *Altérations morphologiques des erythroblastes.*

Certains auteurs ont noté *des anomalies de l'aspect* présenté par les erythroblastes (REVOL, BERNARD, SACREZ, FONTAN).

— erythroblastes très altérés de caractère ferriprive
— noyaux erythroblastiques nus
— erythroblastes à noyau dense et à protoplasme déchiqueté.

— D'autres dont MARTONI, OGORMAN, HUGUES, SACREZ signalent la présence de megaloblastes décelés à plusieurs reprises dans la moelle.

— Les uns : mégaloblastes d'emblée ne disparaissent pas après administration conjointe de vitamine B12 et acide folique.

— Les autres apparaissent en cours d'évolution et disparaissent après administration de vitamine B12.

III. - *BIOCHIMIE*

Les résultats des différents examens de laboratoire permettent de confirmer que le trouble de production erythrocytaire est seul en cause.

1er. - Pas de signe d'hémolyse

Bilirubine sérique
Stercobilinogène fécal } sont normaux
Fer sérique

2. - Mesure de la durée de vie des hématies en auto transfusion n'est en pratique, réalisable qu'à l'occasion d'une rémission thérapeutique et est surtout intéressante dans les semaines suivant l'arrêt du traitement.

Réalisée par BADETI, la durée de vie est alors égale à 15 jours.

Pour BENTEGEAT, 38 jours sans séquestration hépatique ni splénique.

— La survie des hématies faite avec le Cr 51 a été trouvée normale.

RAVAILLE a pratiqué chez un de ces malades une exploration par le chrome radio-actif au milieu d'une phase de rémission satisfaisante obtenue avec la corticothérapie.

La durée de vie des hématies est légèrement raccourcie.

Pendant l'exploration, l'hématocrite n'a pas varié ce qui signifie que la production est égale à la destruction. Il existe donc une insuffisance médullaire relative. De plus il semble que la diminution de la durée de vie soit due à un défaut globulaire se traduisant par une fragilité anormale de l'hématie.

3e. - *Il n'y a pas de carence.*

— *en vitamine B 12.*

La vitamine B 12 sérique recherchée chez 4 malades atteints de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND se révèle être normale quantitativement.

— *ni en acide folique.*

Après charge orale en histidine de 2 patients de DIAMOND, il n'y avait pas d'élévation urinaire de l'acide forminoglutamique.

— *ni en pyridoxine.*

L'étude du métabolisme du tryptophane sera étudié au chapitre de la physio-pathologie.

4. - Etude du fer.

Le taux du fer sérique est le plus souvent normal avant toute transfusion sanguine ; des taux élevés sont cependant cités par

PALMEN VALHQUIST 240 mg %
GASSER 220 mg %

La cinétique du fer a été particulièrement bien étudiée par DECHAMPS et Coll (19).

Le test au fer radio-actif (Fe 59) consiste après avoir fait une injection intraveineuse de transferrine marquée, d'étudier

— la vitesse de disparition du fer du plasma

— le taux d'incorporation du fer radio-actif dans les globules rouges

— le renouvellement du fer plasmatique.

Chez un sujet normal, la radioactivité conférée au plasma par l'injection d'une dose de fer traceur diminue de 50 % en 90 minutes ceci implique que la moitié du fer total qui se trouve dans le plasma à un moment donné en est soustrait en 90 minutes. La sidérémie reste cependant constante car cette soustraction est compensée par la rentrée dans le plasma du fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine, du pool labile médullaire et dans une moindre mesure des réserves de l'organisme et du tube digestif.

Chez le malade, la réduction de 50 % n'a été atteinte qu'après 210 minutes.

En valeur absolue, la quantité de fer qui se trouve renouvelée dans le plasma en un temps déterminé, calculée grâce au résultat précédemment trouvé se situe entre 310 et 390 γ Kg/24 h.

Chez le malade de DECHAMPS taux bien $<$ à 950 γ Kg/24 h.

Chez les sujets normaux, le fer radio-actif est décelable dans les globules circulants, 2 jours après son administration. Dans la suite, la radio-activité globulaire augmente progressivement pour atteindre un maximum vers le 10^e jour. A ce moment 75 à 95 % de la dose injectée se trouve incorporée dans les erythrocytes.

Le malade de DECHAMPS avait une incorporation atteignant à peine 3,31 %.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus par JEAN BERNARD qui trouve une incorporation globulaire nulle et une accumulation du fer dans les réserves.

L'explication fournie par les auteurs est la suivante :

— La diminution de la vitesse de disparition du fer du plasma (la 1/2 vie biologique du fer radio-actif) reconnait 3 causes :

taux élevé de la sidérémie

augmentation du volume plasmatique

ralentissement de l'erythropoièse.

Ce ralentissement trouve son expression dans le taux d'incorporation du Fe 59 dans les globules rouges excessivement bas.

La quantité de fer plasmatique renouvelée chaque jour a par contre été trouvée élevée ; ce renouvellement du fer plasmatique est dans les conditions physiologiques sous la dépendance de 2 facteurs.

1. - Les besoins qui découlent directement de l'élaboration des erythrocytes ;

2. - L'importance des échanges entre le fer plasmatique et le fer médullaire « labile ».

Il s'y ajoute dans certaines conditions pathologiques un 3e facteur.

3. - L'importance des échanges entre le fer en réserve et plasmatique. Ce « Turnover » joue un rôle très important, en cas d'hémochromatose ; en effet la radioactivité mesurée au niveau du foie augmente considérablement chez les malades hypersidérémiques après injection de fer radioactif, alors qu'elle reste à peu de chose près égale à celle du sang circulant chez les sujets normaux.

L'intensification du renouvellement du fer plasmatique constatée ne peut que traduire une accélération des échanges entre fer plasmatique d'une part, fer médullaire labile et fer mis en réserve d'autre part. Ces accélérations doivent être très importantes car le processus principal qui préside au remplacement du fer plasmatique (notamment l'élaboration des erythrocytes est ici déficient).

5. - *Erythropoiétine.*

Les dosages de l'erythropoiétine effectuée par certains auteurs montrent sauf 1 cas, des taux élevés comparables à ceux constatés au cours d'anémies d'autres origines de même intensité.

6. - *Exploration enzymatique erythrocytaire.*

Les variations d'activité des enzymes particulièrement ceux du métabolisme glucidique

— glucose 6 phosphate deshydrogenase
— fructose 1-6 diphosphate aldolase
— lactico deshydrogenase
— pyruvate-kinase

peuvent apporter au bilan hématologique un précieux appoint diagnostic et pronostic.

Pour apprécier, la réaction médullaire erythropoiétique à l'action d'un processus déglobulisant quelque soit sa nature le critère le plus courant, utilisé est la numération des réticulocytes dans le sang périphérique. Cette exploration fort précieuse n'en compte pas moins d'importantes limitations qui rendent son interprétation souvent délicate.

— La crise réticulocytaire est parfois très fugace.

Sa durée serait même d'autant plus courte que la régénération serait plus intense.

— Les achromatocytes équivalents fonctionnels des réticulocytes ne sont pas décelés par la méthode au bleu crésyl habituellement utilisée.

Devant ces difficultés, le critère cytologique ne peut que gagner à se voir compléter par le critère métabolique.

IV. - *PROBLEMES DE DIAGNOSTIC*

A. - *Diagnostic positif*

Rappelons brièvement les caractères principaux qui permettent de poser le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

1^er^. - Clinique :

Pâleur intense, isolée, chronique apparaissant chez un tout jeune enfant sans circonstances déclenchantes.

2e. - Hématologique :

— Anémie normochrome, normocytaire avec réticulopénie.
— Erythroblastopénie médullaire ou du moins troubles médullaires touchant la maturation des erythroblastes.
— Intégrité tant sanguine que médullaire des plaquettes et des globules blancs.
— Absence de signes d'hémolyse.

B. - *Diagnostic différentiel*

Avant d'envisager les différentes anémies qui se rapprochent plus ou moins de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND il est bon de rappeler certaines particularités hématologiques propres aux enfants.

α) *Rappel physiologique*

Il est à présent généralement connu que dans les premières 4 à 6 semaines de l'enfance, la fonction erythrogénique de la moelle est diminuée et ceci se montre dans l'hémogramme de l'enfant (anémie physiologique du nouveau-né).

Quoique cette anémie soit due en partie à la destruction des hématies (une destruction plus ou moins normale et non exagérée) le déclin continuel dans l'hémogramme pendant les premiers mois de l'enfance est plutôt dû à une compensation diminuée de la part de la moelle osseuse.

La période où cette dépression est la plus marquée, prend place entre le début de la deuxième semaine et la fin de la quatrième mais les globules rouges et l'hémoglobine dans le sang périphérique montrent une diminution progressive même jusqu'à la fin du troisième mois, quoique entre temps, la moelle soit anatomiquement rétablie ; ce qui indique une dépression plutôt physiologique de la moelle c'est que les réticulocytes sont toujours moins de 1 % pendant cette phase arégénérative de la moelle.

Dans de rares cas cette dépression physiologique est aggravée au-delà des limites normales et cela donne place à une anémie assez importante qu'on a dans le temps mélangée avec les anémies de l'erythroblastose mais que SMITH a appelé anémie non hémolytique du nouveau-né. Comme l'anémie physiologique c'est encore une anémie transitoire et de bon pronostic ; elle en diffère par la sévérité mais on doit être sûr que des facteurs comme l'hémorragie, les infections, l'allergie soient écartées.

b) *On éliminera facilement :*

— Les anémies hypochromes qui comportent une diminution de la concentration de l'hémoglobine dans le globule rouge.

— Les rares anémies hyperchromes où la valeur globulaire dépasse 1,15 et où le diamètre moyen des hématies est volontiers supérieur à 8.

c) *On éliminera encore assez facilement*

— Les erythroblastopénies aigues

● 2 aires à des épisodes infectieux aigus qui entraînent une anémie hypoplastique transitoire ; elle se traduit par une erythroblastopénie très importante avec dans la moelle des images d'erythroblastes très pathologiques et une réticulopénie presque absolue.

Cet épisode paraît durer une quinzaine de jours.

● Au cours des anémies hémolytiques chroniques en 1948 OWREN décrivait au cours de la maladie de Minkowski Chauffard la survenue d'une crise aplasique avec blocage de la maturation des erythroblastes, disparition des erythrocytes ; l'erythropoièse reprenant ensuite normalement. GASSER retrouvait ensuite de telles crises au cours des thalassémies, syndrome de LEDERER-BRILL, au cours des anémies par auto-anticorps ;

● Ces brusques erythroblastopénies peuvent survenir au cours d'affections virales ou de syndromes allergiques. Mais pour qu'il puisse y avoir confusion avec une anémie de BLACKFAN-DIAMOND il faut :

— Soit que l'erythroblastopénie dure suffisamment longtemps pour qu'une anémie soit possible à diagnostiquer.
— Soit qu'elle survienne sur une anémie préexistante par exemple une anémie hypochrome.
— Soit que succédant à une hémolyse importante elle empêche la régénération.

● Dépression transitoire de la moelle après transfusions il est certain qu'il y a un rapport entre la tension d'oxygène du sang et l'activité erythrogénétique de la moelle.

Tous les états d'anémie hypoplastique dont on a parlé sont des états pathologiques aigus ou subaigus et de nature transitoire contrairement à l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND qui elle est durable chronique.

d) *On éliminera moins facilement*

Les erythroblastopénies chroniques.

— L'anémie hypoplastique familiale décrite par ESTREN et DAMESHEK :

Syndrome anémique avec pancytopénie, de nature chronique et s'améliorant seulement à l'aide de transfusions.

Le myelogramme montre une dépression générale se traduisant dans le sang périphérique par une pauvreté totale de tous les éléments.

— Maladie de FANCONI décrite en 1927 par FANCONI sous le nom d'anémie familiale perniciosiforme comme une maladie constitutionnelle caractérisée par une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, des malformations congénitales, une pigmentation cutanée.

Le plus souvent le diagnostic est facile lorsque tous les caractères sont réunis mais parfois le début peut être très précoce et l'atteinte de la lignée rouge précéder celle des autres, en cours d'évolution on voit apparaître leucopénie et thrombopénie ; la majorité des auteurs pensent généralement qu'il s'agit en pareil cas d'une leuconeutropénie liée à un hypersplénisme provoqué par l'hémochromatose transfusionnelle.

— Pancytopénie idiopathique chronique où l'anémie peut exister seule pendant un temps plus ou moins long avant que n'apparaisse une leucopénie et une thrombopénie.

— Osteopétrose ou maladie d'Albers Schonberg. Le rétrécissement progressif de la cavité médullaire entraine une destruction lente et inexorable de la moelle osseuse.

TABLEAU PROPOSE PAR JEAN BERNARD.

Résumant les diverses anémies hypoplastiques et aplastiques pouvant être observées chez l'enfant.
Secondaires :

— à 1 leucose ou 1 erythroleucose

— à 1 intoxication (chloramphenicol, antiépileptiques, antihistaminiques, moutarde à l'azote, dérivés arsenicaux, etc...)

— à 1 infection

— à 1 carence

— à 1 hemolyse.

Genotypiques :

— maladie de FANCONI.

De nature inconnue :

— atteinte purement granulocytaire

— atteinte purement thrombocytaire

— atteinte purement erythrocytaire, aiguë type GASSER, chronique BLACKFAN-DIAMOND.

Pour terminer ce chapitre de diagnostic différentiel insistons sur le fait que :

Le diagnostic de maladie de BLACKFAN-DIAMOND risque d'être méconnu dans deux circonstances

— en l'absence de numérations répétées et valables des erythrocytes surtout dans les cas où l'hypoplasie médullaire est modérée ou absente.

Lorsqu'une corticothérapie a été entreprise avant que l'on ait pratiqué les examens hématologiques complets.

PHYSIO - PATHOLOGIE

PHYSIO-PATHOLOGIE

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer la maladie de BLACKFAN-DIAMOND.

Certaines hypothèses anciennes ne peuvent être actuellement retenues étant donné la fragilité de leurs argumentations expérimentales nous les étudierons brièvement cependant

deux hypothèses sont actuellement pérénnisées :

— l'une rattache la maladie de BLACKFAN-DIAMOND à une maladie génétique.

— l'autre à un trouble métabolique ou à un défaut enzymatique ;

nous les étudierons plus longuement.

I. - *HYPOTESES ANCIENNES ACTUELLEMENT NON RETENUES*

a) *Carence d'apport.*

Hypothèse d'abord incriminée mais très vite rejetée ; s'il s'agissait d'une simple carence alimentaire en un des éléments nécessaires à l'élaboration et à la maturation des erythrocytes, un régime varié, riche en vitamines aurait eu une influence favorable.

b) *Trouble de l'absorption.*

On ne peut d'avantage retenir cette hypothèse ; aucune observation ne signale l'existence de troubles intestinaux comme premiers signes de la maladie. LELONG avait mis en évidence chez un malade une hypochlorhydrie mais la correction de cette dernière ne devait pas avoir d'influence sur l'évolution de l'anémie.

c) *Carence en facteurs hématopoiétiques.*

— CATHIE pensant à une carence a injecté du plasma de Bierméniens traités par des extraits hépatiques et dont la réticulocytose atteignait 50 %, mais aucun résultat ne fut constaté.

— Devant le caractère normocytaire, normochrome de l'anémie, sa valeur globulaire très voisine de la normale, on ne pouvait soupçonner le Fer d'être la cause de l'anémie.

— Carence en erythropoiétine.

Depuis 50 ans nous savons que le plasma possède une activité hématopoiétique qui s'accroit après saignées successives. Cette activité semble due à la présence d'un facteur appelé erythropoiétine dont l'apparition est favorisée par l'anoxie tissulaire ; Le lieu essentiel de sa sécrétion semble être le tissu rénal.

Dans la maladie de BLACKFAN-DIAMOND, le dosage de ce facteur montre dans le sang des taux élevés, comme si la moelle refusait de répondre à la stimulation.

d) *Rôle du thymus :*

Il est aussi intéressant de souligner les rapports qui existent entre certaines erythroblastopénies et le thymus.

Il existe en effet chez l'adulte des erythroblastopénies pures associées dans plus de la moitié des cas à des tyhmomes.

DREYFUS qui a étudié 43 cas pense qu'il s'agit vraisemblablement d'un défaut enzymatique créant les 2 anomalies.

Mais jamais une tumeur thymique n'a été trouvée à l'autopsie d'une maladie de BLACKFAN-DIAMOND.

e) *Facteurs endocriniens.*

Certains auteurs ont pu soutenir qu'il pouvait s'agir d'un défaut de stimulation surrénalienne ou hypophysaire étant donné la connaissance d'anémies dans les pan hypopituitarismes et qu'à l'inverse la cortisone ou l'ACTH entrainaient des reprises de l'activité médullaire.

f) *Incompatibilité sanguine.*

DIAMOND et Coll écartent pour la plus grande partie des cas et compte tenu des déterminations de leurs observations la

possibilité d'un conflit de groupe sanguin ; or cette hypothèse avait été soulevée par SMITH qui avait rapporté un cas d'anémie hypoplastique chez un enfant ARh+ dont la mère ORh+ avait un titre sérique en anticorps Anti A de 1/128 000 et l'année suivante par MOODY avec un cas identique chez lequel après exsanguino-transfusion était apparue une anémie guérie ultérieurement par la cortisone.

g) *Autres hypothèses :*

— BLACKFAN-DIAMOND avaient pensé qu'il pouvait s'agir d'une insuffisance congénitale du tissu erythropoiétique qui suffisant à la naissance devenait insuffisant quand l'enfant grandissait.

— L'hypothèse d'une inhibition médullaire par un mécanisme immunologique n'a jamais pu être réellement prouvée.

— Certains auteurs ont pensé, au moins dans certains cas, à un défaut de passage dans le sang périphérique des éléments matures et c'était là un des arguments de ceux qui proposèrent la splénectomie dans le traitement de cette maladie.

II. - *HYPOTHESES RECENTES.*

a) *Maladie congénitale.*

1. - *Cas familiaux.*

— Notion importante.

— Les caractères cliniques, hématologiques, évolutifs, paraissent les mêmes pour les formes familiales et pour les formes sporadiques.

— Si ces formes familiales sont rares, elles ne sont pas exceptionnelles, la fréquence de ces syndromes familiaux pourrait en effet se trouver accrue d'une part et dès maintenant, par l'étude hématologique répétée, systématique des membres de la fratrie sains ou atteints d'une affection passagère.

D'autre part et dans le futur, par des études biochimiques systématiques le jour où certaines hypothèses métaboliques se trouveront confirmées.

Citons quelques cas familiaux.

DIAMOND-ALLEN (23) dans leur série de 30 cas ont constaté 5 fois une incidence familiale. Ils n'ont pu étudier les deux

enfants atteints que dans 2 de ces familles. Ces cas n'ont pas répondu à la corticothérapie.

En ce qui concerne les trois autres familles, l'un des enfants qu'ils n'ont pas suivi est mort d'anémie à 2 mois 1/2, le second présente une anémie progressive idiopathique avec mort à l'âge d'un an et hypoplasie de la lignée erythroblastique dans la moelle à l'autopsie ; le troisième âgé de 5 ans 1/2 lors de la publication de l'étude avait une anémie hypoplastique ayant répondu favorablement à la corticothérapie.

BURGERT et Coll dans une série de 12 cas signalent l'atteinte de deux frères et mentionnent l'absence de malformations congénitales associées et la survenue d'une rémission spontanée chez ces deux enfants.

Citons encore RAVAILLE (63) qui rapporte les observations de 2 frères atteints de cette maladie et nous souligne le début précoce, l'association à une bifidité du pouce chez l'aîné et le résultat favorable du traitement hormonal.

2. - *Morphologie particulière.*

Décrite par CATHIE en 1950.

Similitude des traits et du faciès frappante.

Ils présentent en effet un nez camus, un hypertélorisme plus accusé par un certain degré d'exophtalmie et une légère bouffissure de la partie supérieure du visage.

Cheveux clairs fins et rares.

Yeux clairs.

Cette notion d'atteinte familiale associée à la notion d'un début précoce ainsi que l'air de famille présenté par les petits malades signalé par CATHIE, incitent à reconnaître le caractère génétique de l'anémie.

Cette origine génétique semble être aussi confirmée par l'état plus ou moins latent de la maladie dont la manifestation peut être brève et suivie d'une rémission spontanée comme dans l'observation relatée par JEAN BERNARD.

La sœur d'un malade, lors d'une hépatite virale présente une anémie isolée à 2 500 000 avec une réticulocytose à moins de 1 % et erythroblastopénie médullaire rapidement curable.

S'il s'agit d'une tare génétique, aucune observation ne permet d'en préciser le mode de transmission, les parents étant indemmes et aucune anémie n'est retrouvée avec une plus grande fréquence dans les antécédents héréditaires.

b) *Trouble métabolique ou défaut enzymatique* empêchant la formation ou la maturation des erythroblastes.

1. - C'est dans ce cadre que rentre les troubles du métabolisme du tryptophane décrits par certains auteurs.

Mais les relations entre le trouble de ce métabolisme et le défaut de formation ou de maturation des erythroblastes ne sont pas connues.

Le tryptophane est un acide aminé essentiel chez l'homme mais son caractère indispensable ne parait cependant pas absolu.

Actuellement 3 voies métaboliques principales sont connues.

— 1 voie métabolique modifiant la structure indolique et conduisant à l'acide nicotinique et vitamine P.P.

— les voies métaboliques conservant la structure indolique.

C'est ALTMANN-MILLER (1) qui ont en 1953 été attirés par la présence dans l'urine d'un nourrisson atteint d'anémie hypoplastique d'une substance fluorescente intensément bleuâtre qui fut identifiée comme étant de l'acide anthranilique par des méthodes chromatographiques.

L'épreuve de charge qui consiste à administrer oralement du L tryptophane a déterminé une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide anthranilique ainsi que l'excrétion d'autres métabolites intermédiaires du tryptophane.

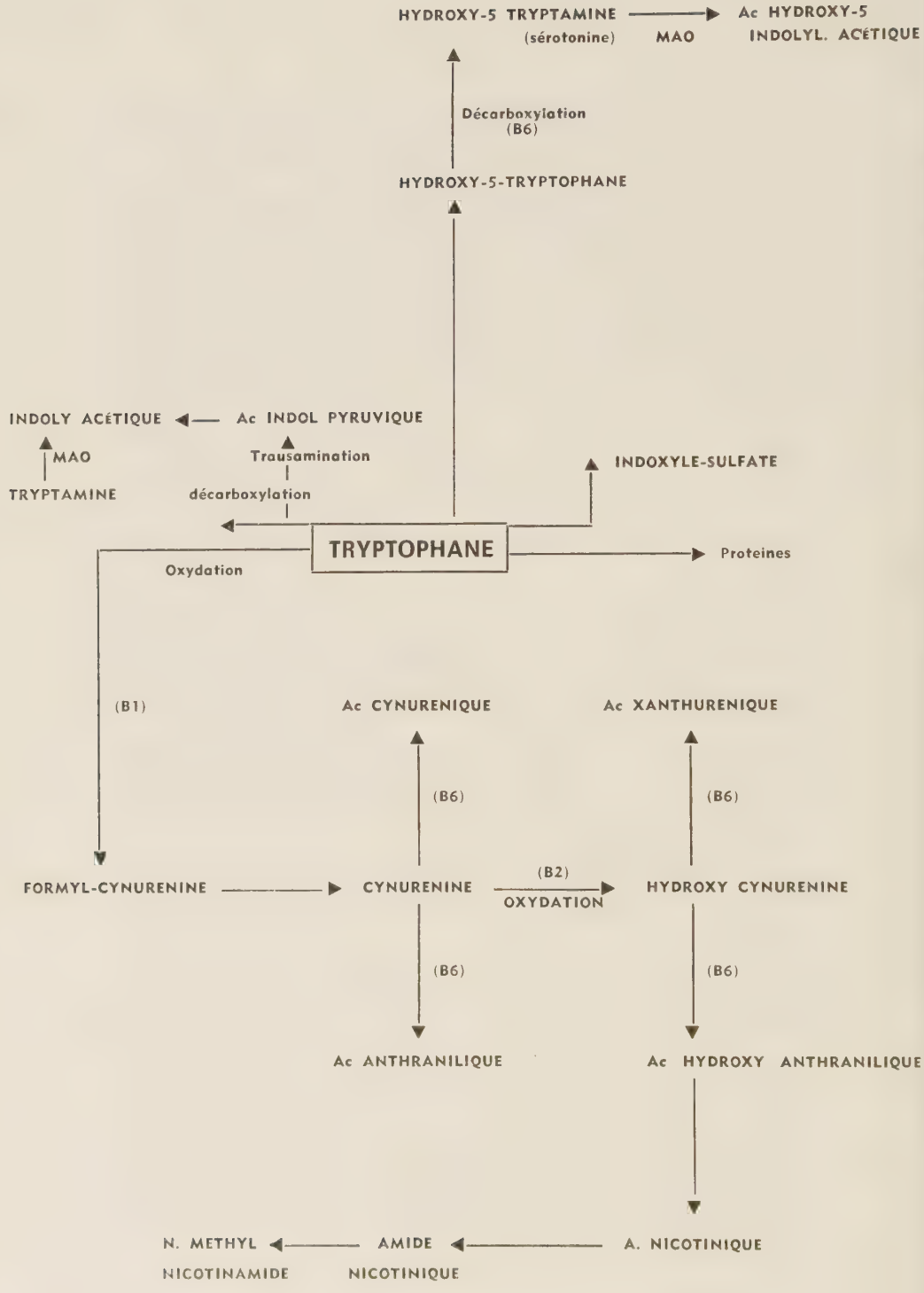
ALTMANN-MILLER ont retrouvé cet acide dans l'urine de 8 autres enfants atteints de la maladie.

SMITH, MARTONI constatent à leur tour cette anomalie dans l'urine.

MARVER signale chez la mère d'un de ses malades, normale cliniquement une élimination anormale de cet acide après charge en tryptophane.

ELIACHAR et Coll. font une étude familiale du métabolisme du tryptophane en 1966 et nous rapportent ces résultats.

Chez l'enfant atteint de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND, l'épreuve ne montre pas de métabolites anormaux, mais une augmentation du tryptophane non métabolisé qui pourrait correspondre à un blocage haut situé, au niveau de la voie métabolique principale.


HYDROXY-5 TRYPTAMINE
(sérotonine)
MAO
Ac HYDROXY-5
INDOLYL. ACÉTIQUE
Décarboxylation
(B6)
HYDROXY-5-TRYPTOPHANE
INDOLY ACÉTIQUE
Ac INDOL PYRUVIQUE
MAO
Trausamination
TRYPTAMINE
décarboxylation
INDOXYLE-SULFATE
TRYPTOPHANE
Proteines
Oxydation
(B1)
Ac CYNURENIQUE
Ac XANTHURENIQUE
(B6)
(B6)
FORMYL-CYNURENINE
CYNURENINE
(B2)
OXYDATION
HYDROXY CYNURENINE
(B6)
(B6)
Ac ANTHRANILIQUE
Ac HYDROXY ANTHRANILIQUE
N. METHYL
NICOTINAMIDE
AMIDE
NICOTINIQUE
A. NICOTINIQUE

Chez la mère elle met en évidence une augmentation très anormale de l'acide xanthurénique en rapport avec une carence en vitamine B6, manifestation disparaissant après administration de fortes doses de Pyridoxine.

Chez le frère et la sœur on observe un léger trouble avec une augmentation des métabolites indoliques que l'on retrouve chez le deuxième enfant et qui serait sous la dépendance de l'activité des bactéries intestinales.

Il est tentant de supposer que ces différentes altérations en rapport avec des anomalies génétiques ou autres soient insuffisantes parce qu'isolées pour faire apparaître la maladie chez les ascendants. Par contre chez le malade la réunion de ces différents troubles pourrait déclencher l'apparition de manifestations cliniques.

JEUNE retrouve dans une pancytopénie, une élimination élevée d'acide anthranilique et il constate que l'administration de vitamine B6 atténue l'anémie et fait cesser l'élimination urinaire.

Ce trouble n'a été retrouvé que dans la moitié des cas pour DIAMOND et Coll et n'a pas été retrouvé par de nombreux auteurs.

La persistance de l'élimination de cet acide anthranilique sous corticothérapie efficace a été trouvé par PEARSON et CONE alors que FONTAN au contraire signale sa disparition.

2. - Le mode d'action des corticoïdes, dont l'efficacité à très faibles doses lors du traitement d'entretien est remarquable, a donné lieu à différentes interprétations.

Pour SMITH-PEARSON-CONE elle s'opposerait à un mécanisme immunologique inhibiteur de l'erythropoièse.

Pour d'autres elle stimulerait un système enzymatique participant vraisemblablement au métabolisme du tryptophane, cette stimulation thérapeutique étant relayée par la sécrétion endogène de corticoïdes lors de la rémission spontanée.

THERAPEUTIQUE

THERAPEUTIQUE

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est une anémie normocytaire normochrome d'évolution chronique avec trouble de l'erythropoièse, d'étiologie encore non connue.

Le traitement visera :

— d'une part à réparer l'anémie chaque fois que le taux des globules rouges sera trop bas.

— d'autre part à stimuler l'erythropoièse, à essayer de s'opposer à un mécanisme frénateur ou inhibiteur hypothétique.

Pour chacune des différentes thérapeutiques nous envisagerons :

— les méthodes

— les résultats obtenus ainsi que les complications éventuelles.

Tout d'abord nous parlerons du traitement symptomatique.

I. - *TRANSFUSIONS.*

Seul traitement immédiatement efficace.

Elles ont eu et conservent le mérite de permettre la survie des malades dans des conditions quasi-normales et de permettre à un nombre non négligeable de ces enfants d'attendre une rémission spontanée qui est encore une des curiosités de cette maladie sur laquelle nous reviendrons dans un chapitre consacré au pronostic et à l'évolution.

a) *Méthode.*

Fréquence des transfusions.

La fréquence et l'abondance des transfusions sont variables ; elles seront réglées par les résultats des examens erythrocytaires.

En moyenne des transfusions sont nécessaires toutes les 4 à 8 semaines.

Si on espace trop les transfusions sanguines, on risque d'être débordé par une brutale et redoutable déglobulisation.

Si on les rapproche trop, plus qu'il n'est strictement nécessaire on risque d'accélérer l'apparition des désordres liés à l'hémochromatose.

On s'efforce donc de maintenir un taux d'erythrocytes suffisant compris entre 2,5 millions et 3,5 millions de globules rouges ; 2,5 millions est le taux le plus bas au-delà duquel il faut transfuser car cette anémie rententit du fait de son caractère chronique sur la croissance physique et intellectuelle de l'enfant.

La crainte de l'hémochromatose ne doit pas rendre trop avare de transfusions ; on se rappelera que tous les enfants qui n'ont pas été longtemps et fréquemment transfusés sont morts ; pour donner quelques exemples citons le cas de :

2 malades de J. BERNARD mort à l'âge de 2 ans,

7 mois par abandon des transfusions ;

1 cas de Inceman.

b) *Résultats.*

Les résultats sont immédiats, la pâleur diminue d'intensité en particulier au niveau des conjonctives. La tachycardie ainsi que la dyspnée s'effacent très vite. L'enfant qui était un peu abattu retrouve son entrain. L'hémogramme pratiqué 24 ou 48 heures après se montre proche de la normale mais plus ou moins vite on assiste à une rechute des globules rouges.

c) *Complications.*

1. - *Des transfusions sont en général bien tolérées ;* certes souvent l'injection est suivie d'une réaction fébrile, d'une céphalée, d'une éruption discrète mais pour DIAMOND elles seraient surtout dues à une sensibilisation vis-à-vis des leucocytes transfusés ;

En effet ces incidents diminuent considérablement de fréquence quand il emploie une suspension de globules lavés.

2. - Surtout on insiste sur le fait que malgré leurs répétitions *les transfusions ne sont pas suivies d'accidents hémolytiques* et il ne semble pas que ces malades puissent fabriquer avec facilité des anticorps anti-hématies.

JEAN BERNARD sur une étude de 68 cas n'a retrouvé que dans un cas des agglutinines irrégulières anti D accompagnées de leucoagglutinines et thrombo-agglutinines chaudes.

3. - *Hémochromatose.*

Si les transfusions sont bien tolérées, un danger certain menace tous les enfants : l'hémochromatose qui est un dépôt progressif de fer dans les différents tissus avec retentissement sur leur bon fonctionnement.

a) Retentissement viscéral.

Beaucoup d'auteurs sont imprécis sur ce point et il est donc difficile d'avoir une idée statistique de sa fréquence et de sa rapidité d'apparition.

DIAMOND et Coll constatent chez tous leurs malades transfusés depuis plus de 5 ans une hémosidérose avec cirrhose.

Dans 4 cas sur 11, s'ajoutaient une leucopénie et une thrombopénie évoquant un hypersplénisme.

JEAN BERNARD sur les 14 cas personnels.

— 6 malades ont reçu plus de 2 litres de sang ; dans 4 cas des signes indiscutables d'hémochromatose étaient présents avec dans un cas une leuconeutropénie.

— Chez un de ces enfants sont en outre apparus des signes cliniques et biologiques d'hypothyroidie corrigés par l'opothérapie substitutive thyroidienne ; âgé de 10 ans, il avait à l'époque reçu environ 75 litres de sang et présentait un tableau caractéristique d'hémochromatose (pigmentation cutanée, hépato splénomégalie, cardiomégalie).

— Chez un autre enfant, existait une diarrhée avec troubles de la digestion des graisses ayant fait évoquer une insuffisance pancréatique externe par hémochromatose, éventualité qui avait été considérée par SHELDON comme fréquente mais qui a été ultérieurement minimisée.

REVOL-BOTHIER chez 3 malades abondamment transfusés n'ont observé qu'une élevation du fer sérique sans stigmates cliniques d'hémochromatose.

De même *FIRZLI* rapporte une observation identique avec 1 fer sérique très élevé de 520 γ.

Enfin *SEEMAN* chez un de ses malades ayant reçu plus de 120 litres de sang nous décrit un tableau d'hémochromatose complet avec

— pigmentation cutanée
— obésité
— cirrhose
— splénomégalie
— hypothyroidie
— diabète sucré

et décès par cardiomégalie.

Citons encore la responsabilité de l'hémochromatose dans

— les troubles de la croissance
— les anomalies osseuses intenses avec parfois affaissement vertébral.

— l'absence d'apparition des caractères sexuels secondaires chez les malades qui dépassent l'âge de la puberté sans avoir présenté de rémission spontanée.

b) Le Mécanisme de la constitution de la sidérose tissulaire est triple

- apport ferrique transfusionnel
- augmentation de l'absorption intestinale du fer secondaire à l'anémie
- pertubations de métabolisme du fer qui aggravent la pléthore ferrique.

Le fer s'accumule sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

c) Traitement de cette hémochromatose.

L'utilisation de la deferoxamine B, nouveau chelateur électif du fer, permettant une déplétion ferrique tissulaire, constitue un gros progrès par rapport aux produits déjà utilisés tels que les complexons (EDTA, DPTA) chelateurs non spécifiques et toxiques.

L'excrétion du fer est très élevée à tel point que l'on a pu proposer l'injection de deferoxamine comme moyen de diagnostic des surcharges ferriques.

WOHLER rapporte un cas chez un enfant de 4 ans : l'administration de deferoxamine entraîne une excrétion de 750 γ de fer en 40 jours de traitement journalier.

ORSINI chez un petit malade transfusé depuis deux ans obtient une élimination en moyenne de 3,79 γ.

II. - *MEDICATIONS ERYTHROPOIETIQUES.*

A. - *Diverses medications anciennement utilisées.*

La maladie de BLACKFAN-DIAMOND a pour caractéristique de ne pas réagir à l'administration de substances qui excitent normalement l'hémotopoièse et donnent une crise réticulocytaire.

Il en est ainsi des :

— extraits de foie, spléniques
— vitaminothérapie B6, B12 - C
— acide folique
— acide desoxyribonucléique
— de la méthionine
— des oligo éléments tels As, Mn, Cu n'entrant pas dans l'hémoglobine mais permettant sa formation.
— fer contrindiqué car il augmente encore le risque d'hémochromatose chez les polytransfusés.

L'usage du cobalt dont le bon effet avait été signalé par FOUNTAIN et DALES est déconseillé par SMITH en raison de ses dangers ;

STURGEON s'en sert en dernier ressort lorsque successivement les corticostéroïdes et la splenectomie n'ont eu aucun effet ; il préconise le chlorure de cobalt donné par voie orale à la dose d'environ 2 mgr/Kg/24 h pendant 3 mois, mais il ne considère pas avec optimisme ses résultats à distance.

— L'exsanguinotransfusion a même été tentée par DIAMOND pour stimuler l'erythropoièse.
— Des injections de plasma de polyglobuliques furent employées.
— Greffe de moelle après irradiation corporelle totale.

B. - *Hormonothérapie Androgénique.*

L'hormonothérapie a été essayée par de nombreux auteurs avec le plus souvent des résultats négatifs.

— Ainsi pour REVOL-BOTHIER, non seulement les androgènes n'ont eu aucun effet mais ils ont comporté des inconvénients, parmi ceux-ci l'effet virilisant.

— ALLEN-DIAMOND qui ont donné de la méthytestostérone associée aux corticoïdes ont obtenu de bonnes rémissions hématologiques chez 7 enfants atteints de pancytopénie congénitale avec hypoplasie médullaire mais aucun résultat sur l'anémie hypoplastique congénitale.

— RAVAILLE associe aux corticoïdes, de la méthylandrostène diol aux doses progressivement adaptées et maintenues durant une période de 5 mois, de 25 mgr 2 fois par jour, puis une injection chaque semaine durant 4 mois. Ce traitement a été bien supporté et la malade n'a jamais présenté de signes de virilisation.

Dans le cas du second enfant, frère du précédent, seul un traitement cortisonique a été entrepris de façon à reconnaître les mérites respectifs des deux thérapeutiques dans l'obtention de la rémission constatée chez le premier et pouvoir comparer les deux évolutions.

C. - *Corticothérapie.*

L'apparition de la corticothérapie dans l'arsenal thérapeutique a provoqué un grand espoir pour le traitement de l'anémie hypoplastique du petit enfant sur laquelle jusqu'en 1950 agissaient seules les transfusions avec leur grand danger d'hémochromatose.

— *GASSER en 1951 publie le résultat du traitement hormonal.*

Pensant à un état toxique ou allergique et devant la persistance de l'erythroblastopénie malgré les transfusions, il traite son malade par la cortisone à des doses faibles sans obtenir une amélioration. Puis il augmente la dose (75 mgr/jour) alors l'effet ne tardera pas à se manifester, 12 jours plus tard les erythroblastes augmentent, de nombreuses mitoses sont notées et 16 % de réticulocytes sont comptés dans le sang périphérique.

Puis il arrête la cortisone et il voit les erythroblastes et les réticulocytes diminuer.

Il reprend alors la cortisone en donnant de petites doses et l'enfant peut se passer de transfusions.

— *Action confirmée en 1959 par JEUNE,* après une quinzaine de jours de traitement par ACTH il observe une reprise spectaculaire de l'activité erythropoiétique ; 6 jours après l'arrêt du traitement rechute, puis reprise du traitement cette fois discontinue aboutissant à une très riche activité erythroblastique avec parallèlement une augmentation du taux des réticulocytes.

Depuis de nombreux cas furent publiés et de l'étude des différentes observations il ressort certains critères d'efficacité.

1. - *Critères d'efficacité.*

a) Délai séparant le début du traitement du début de la maladie.

Tous les enfants de DIAMOND-ALLEN soignés dans les 3 premiers mois de leur maladie répondent au traitement.

4 sur 6 traités dans un délai de 4 mois - 1 an.

1 sur 3 dans un délai de 1 à 3 ans.

Aucun des 6 malades traités plus de 3 ans après le début de la maladie n'a été amélioré par le traitement.

Toutefois nous ne pouvons retenir qu'après un délai supérieur à 3 ans, il est inutile de traiter les enfants par la corticothérapie. En effet si pour DIAMOND l'échec fut observé, nous trouvons des cas où une thérapeutique tentée tardivement permit d'obtenir de bons résultats :

JEAN BERNARD : 1 malade amélioré après un traitement commencé 4 ans après le début de la maladie.

BENTEGEAT : 7 succès thérapeutiques sur 8 cas traités après 3 ans d'évolution dont 3 avaient de 6 à 10 ans.

b) Le sexe.

Il ne semble pas y avoir de différence de sexe mis en jeux dans la réponse.

Parmi les 22 malades de DIAMOND, 13 filles, 9 garçons 7 filles et 5 garçons ont répondu ont corticoïdes.

c) Le caractère familial.

Malgré certaines réserves, ne semble pas jouer un rôle déterminant.

Pour DIAMOND et ALLEN aucun de leur cas familiaux n'a été sensible aux corticoïdes.

BENTEGEAT oppose aux 5 échecs de DIAMOND 5 succès.

d) Le degré d'hypoplasie médullaire et le type de la dyserythropoièse n'ont aucune importance, comme J. BERNARD et Coll le remarquent.

Les succès et les échecs se rencontrent aussi bien avec les malades du type II (arrêt de maturation erythroblastique) que dans les cas du type I (hypoplasie quantitative, que dans les cas du type III.

e) Le taux des réticulocytes plus ou moins abaissé ne peut d'avantage servir de critères contrairement à l'opinion de MAURUS-FONTEYNE.

2. - *Mode d'action.*

On peut admettre qu'en dehors d'une action antihémolytique qui jouerait parfois comme adjuvant (par analogie avec les pancytopénies) la corticothérapie serait efficace en stimulant un système enzymatique participant au métabolisme du tryptophane.

Que l'on se base sur l'expérimentation (activité du tryptophane-oxydase dans le foie du rat) ou sur des résultats tels que les révèle l'observation clinique et biologique, cette dernière explication a des bases sérieuses.

BENTEGEAT nous cite dans une observation, l'apparition et la disparition de l'acide anthranilique urinaire parallèlement à la déglobulisation et à la réparation sous l'influence quasi expérimentale de l'arrêt et de la reprise du traitement cortisonique.

Par contre chez le malade de MALINVAUD rebelle aux essais cortisoniques, il n'a pas été trouvé d'élimination de l'acide anthranilique.

3. - *Produits utilisés.*

La nature des drogues utilisées (A.C.T.H., cortisone hydrocortisone, prednisone, triamcinolone, etc...) ne paraît pas intervenir dans les résultats si l'on compare leur posologie en fonction de l'activité respective des produits.

4. - *Posologie.*

a) d'attaque est très importante à considérer.

Les doses nécessaires sont très variables d'un enfant à l'autre mais parfois très élevées.

Pour J. BERNARD : 1 à 4,5 mgr/Kg/jour.

Pour ALLEN-DIAMOND : 5 à 50 mgr/jour.

La nécessité de franchir un certain seuil apparaît nettement dans certaines observations ; une dose de 2 mg/Kg/jour était inefficace alors qu'un excellent résultat était obtenu avec une dose double.

Le traitement d'attaque sera bien entendu effectué au cours d'une hospitalisation, sous surveillance stricte.

b) Posologie d'entretien.

Quand une action favorable a été obtenue, il convient de diminuer progressivement la dose quotidienne et de chercher à atteindre la dose minima maintenant une erythropoièse satisfaisante.

Cette dose est toujours faible, parfois étonnamment petite de l'ordre de 1 à 2 mgr/jour ou même par semaine.

Il importe de préciser que la dose d'entretien nécessaire est sans relation avec la dose d'attaque.

En l'état actuel et avec les nécessaires réserves qu'importe une observation réduite dans le temps et le nombre, il semble raisonnable de poursuivre de manière permanente ce traitement d'entretien jusqu'à l'éventuelle survenue d'une guérison spontanée ; une interruption du traitement pendant quelques semaines chaque année permettra de ne pas méconnaître une rémission spontanée.

Pour JEAN BERNARD la conduite thérapeutique devrait être la suivante.

Traitement d'attaque

— entrepris le plus tôt possible à la dose de 3 mgr de prednisone par kilo par jour.

— Si l'étude répétée du taux des réticulocytes, du chiffre de l'hémoglobine ne montre pas une action favorable au bout de 2 semaines, passage à une dose de 5 mgr/Kg/jour.

— En cas d'action favorable, diminution rapide mais progressive de la dose quotidienne jusqu'à la dose minima nécessaire pour maintenir le chiffre de l'hémoglobine au-dessus de 10 gr en l'absence de toute transfusion.

5. - *Résultats.*

L'un des meilleurs critères d'efficacité est la survenue d'une crise réticulocytaire manifeste en moyenne 8 jours après le début du traitement, parfois plus tôt, parfois nettement plus tard.

Après cette crise réticulocytaire de brève durée, le taux des réticulocytes décroit et se stabilise aux alentours de 1 % en général.

J. BERNARD constate dans ses observations, peu de jours après la crise réticulocytaire, un équilibre normal des erythroblastes médullaires. Il semble cependant que même en cas d'action favorable, puissent persister d'importantes anomalies du myelogramme soit erythroblastopénie soit arrêt de maturation.

Quoiqu'il en soit, le principal critère de l'efficacité thérapeutique est bien entendu le maintien du chiffre des globules rouges à un taux normal ou du moins satisfaisant sans le secours des transfusions. Cette action devient manifeste 4 à 6 semaines après l'institution du traitement, délai pendant lequel il faut continuer le traitement mis en œuvre avant de conclure à un échec.

6. - *Inconvénients.*

— Risque infectieux.

La corticothérapie à forte dose lors du traitement d'attaque fait bien entendu courir des risques infectieux même si un traitement antibiotique systématique a été institué.

J. BERNARD, 1 décès secondaire à une pneumopathie aigüe en cours de traitement.

— Retard staturo pondéral et retard osseux.

REVOL BOTHIER montrent que pendant tout le temps du traitement par les corticoïdes (6 ans) la croissance fut nettement arrêtée. Elle devait reprendre correctement dès la suspension du traitement.

BENTEGEAT, nous cite le cas d'un enfant qui ne pesait que 25 kg pour une taille de 1,30 m, à 11 ans.

Les examens radiologiques montraient une ostéoporose généralisée et des opacités scalariformes des métaphyses ; si l'importance des phases anémiques lorsqu'il échappait à la surveillance peut expliquer au moins en partie l'arrêt de la croissance et l'aspect chétif, l'atteinte osseuse était telle que

malgré les doses relativement basses (10 mgr/jour) la continuité thérapeutique devait être incriminée.

— Accidents neurologiques.

La corticothérapie peut favoriser des accidents nerveux. REVOL-BOTHIER notent l'apparition de crises comitiales sévères chez une de leurs malades après 6 ans de traitement.

Pour J. BERNARD, les dangers auxquels exposent les autres thérapeutiques :

— danger anémique par absence de transfusion ;

— danger d'hémochromatose par répétition des transfusions sont beaucoup plus grands que ceux de la corticothérapie. Il semble donc permis d'accepter les risques de la corticothérapie dans les cas où se confirmera la possibilité d'éviter les transfusions.

Pour terminer ce chapitre de la thérapeutique, quelques mots sur la SPLENECTOMIE.

Elle est presque toujours inefficace.

Quelques auteurs ont signalé des améliorations, mais aucune rémission valable n'a été observée.

Elle n'a été indiquée que dans les cas d'hypersplénisme important secondaire à une hémochromatose.

Il semble qu'elle trouverait une indication également dans le cas où malgré les transfusions, on voit l'hypoplasie médullaire s'accentuer ; dans les cas aussi où les transfusions pour quelque raison ne pourraient plus être pratiquées.

Elle doit être rejetée dans les autres cas, étant donné le risque infectieux supplémentaire qu'elle semble faire courir (3 des 8 malades splénectomisés de DIAMOND sont morts de surinfection).

SMITH, par contre tout en signalant le danger que représente la gravité évolutive des infections chez les splenectomisés, est beaucoup plus large dans ses indications.

— Augmentation de fréquence des transfusions nécessaires chez un sujet porteur d'une splénomégalie.

— Courte durée de vie des hématies du donneur chez le transfusé.

— Il rejoint STURGEON pour la proposer lorsque les corticoïdes n'ont donné aucun résultat et quant à ses résultats il écrit : « Quoique la majorité des cas ne soit pas améliorée par la splenectomie, la condition clinique ne s'en trouve pas aggravée ».

PRONOSTIC

PRONOSTIC

La caractéristique évolutive de La maladie de BLACKFAN-DIAMOND est la chronicité ; la maladie va évoluer pendant un certain nombre d'années variable suivant les observations, mais avec une possibilité de rémission dans un grand nombre de cas et l'intérêt du traitement en particulier de la corticothérapie est de permettre la survie des enfants atteints de cette maladie en attendant la survenue d'une rémission.

Cependant même à l'heure actuelle, malgré les diverses thérapeutiques dont nous disposons et notamment la corticothérapie un certain nombre d'évolutions fatales seront notées.

Nous étudierons en premier lieu, les rémissions en détaillant différents points intéressants.

— Notion de rémission.
— Age de survenue.
— Facteurs déterminants.

En deuxième lieu nous étudierons

— Les évolutions fatales.

I. - *REMISSIONS.*

a) Notion de rémission (ce que l'on entend par rémission).

Elle ne comprend pas la sensibilité thérapeutique où le maintien des chiffres globulaires satisfaisants n'est obtenu que sous l'influence du traitement.

Elle ne peut être assimiliée à une véritable guérison puisque l'évolution la plus favorable ne semble pas aboutir à une reprise normale de l'erythropoièse.

Il est généralement admis qu'un sujet est en rémission lorsque son anémie se stabilise après arrêt thérapeutique à des chiffres que l'on a fixés arbitrairement entre 2 millions 500 000 et 3 millions 500 000.

Les observations dans lesquelles la rémission est survenue à un très jeune âge (moins de 2 ans) ou bien après une courte évolution (moins d'un an après le début) posent un problème nosologique ; il semble cependant difficile de les exclure du cadre de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND lorsque les autres critères sont présents.

b) Facteur déterminant.

On ne retrouve aucun facteur déterminant dans la survenue de ces rémissions et les observations récentes n'ont pas confirmé le rôle jadis envisagé de la puberté.

c) Age.

L'âge auquel survient la rémission est extrêmement variable entre :

— 1 an 1/2 et 14 ans 1/2 pour les 7 malades de BURGERT.
— 6 ans 1/2 pour GASSER.
— entre 3 ans et 11 ans pour 3 malades de J. BERNARD.
— à 2 ans 3 mois pour RAVAILLE.
— à 12 mois, 13 ans, 18 mois, 3 ans pour DIAMOND.

d) Fréquence des rémissions.

La fréquence est impossible à indiquer beaucoup d'enfants étant en cours d'évolution et de jeune âge au moment de la publication de leur observation.

BENTEGEAT et Coll sur une étude portant sur 105 cas retenus :

sur 57 cas publiés avant l'avènement de la corticothérapie, relève 16 cas de rémissions ;

sur 47 cas ayant répondu à la corticothérapie, 5 rémissions.

e) Modalités de survenue.

— tantôt les transfusions sont progressivement espacées ;

— tantôt au contraire, c'est assez brusquement qu'elles peuvent être cessées, alors que leur rythme avait dû rester inchangé pendant les mois précédents.

f) Problème de l'irréversibilité des rémissions.

Ces rémissions sont-elles définitives ?

Il est difficile de se prononcer. Certains sujets de la statistique de DIAMOND sont sans traitement depuis 11 ans, 13 ans et même plus ; il est légitime de les classer parmi les malades « guéris ».

Cependant ALLEN constate chez une enfant sans traitement depuis un an une chute de l'hémoglobine à l'occasion d'une otite aigüe ; un seul mois de corticothérapie suffit à rétablir la stabilisation ensuite durable.

Il ne faut donc pas négliger la surveillance de ces enfants lorsqu'ils ont abandonné toute thérapeutique mais nous n'avons pas retrouvé d'observation rapportant une rechute lorsque le traitement avait pu être abandonné depuis plusieurs années.

II. - *EVOLUTION FATALE.*

Une évolution fatale n'est toutefois pas exclue.

BENTEGEAT relève sur 111 cas de la littérature, 20 décès.

— Les décès dûs à la seule anémie sont rares et peuvent être évités ; 4 morts seulement ont été signalés dûs à l'abandon des transfusions, les parents se rendent vite à l'évidence et admettent la nécessité d'une surveillance étroite de l'enfant.

— Les autre causes de décès sont le plus souvent secondaires à la thérapeutique :

- Hémochromatose chez les polytransfusés.
- Complications infectieuses secondaires à quelques tentatives de splenectomie et plus généralement favorisées par la corticothérapie.

Sur 68 observations étudiées par J. BERNARD, 13 ont eu une évolution fatale.

Dans 4 cas surinfection (dont 3 après splenectomie).

Dans 5 cas hemochromatose.

1 cas abandon des transfusions.

CONCLUSION

CONCLUSION

La maladie de BLACKFAN-DIAMOND est une entité hématologique de diagnostic facile car le tableau clinique est très simple.

Il s'agit presque toujours d'un petit enfant dans la première année de sa vie qui présente soit d'emblée soit à la suite d'un petit épisode infectieux, une pâleur extrême sans aucun autre signe clinique de la série hématologique.

Cette pâleur impose une formule numération qui révèle une anémie normocytaire normochrome assez intense sans aucune modification de la formule plaquettaire et leucocytaire, sans aucune anomalie de l'hémostase, d'anticorps, mais avec une réticulopénie majeure qui fera poser le diagnostic de maladie de BLACKFAN-DIAMOND après confirmation par un médullogramme qui montrera une hypoplasie erythrocytaire pure.

Si le tableau clinique et hématologique est bien net il est par contre dans le domaine hypothétique pour ce qui est de son étiologie.

Une origne génétique est soupçonnée devant l'âge du début de la maladie, le caractère familial parfois rencontré.

Devant la découverte d'acide anthranilique dans les urines, on s'oriente également vers une anomalie enzymatique, tous les auteurs s'efforcent donc de trouver pourquoi il y a hypoplasie médullaire, pourquoi il y a un blocage de la maturation des erythroblastes, afin de pouvoir traiter la maladie efficacement.

Un grand espoir en 1951 avec l'introduction des corticoïdes devait naître.

Avec les corticoïdes, l'espacement des transfusions (et avec lui la diminution du risque d'hémochromatose) devait être observé.

Grâce aux corticoïdes une survie plus longue dans de bonnes conditions autorisant l'espoir de voir s'installer à la longue une guérison spontanée définitive devient possible.

Nous avons rapporté un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND que nous suivons depuis 4 ans.

Cette observation montre la survie de l'enfant qui mène une vie tout à fait normale mais avec la condition essentielle encore pour le moment de recevoir une transfusion de sang chaque mois environ et de continuer les corticoïdes qui ont été administrés dès le début de la maladie. L'espoir nous est permis de penser que l'enfant présentera peut-être un jour une rémission définitive.

VU :
Le Président de la Thèse,
R. SOREL.

N° 170
VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 28 août 1970.

Le Doyen,
Président du Conseil Transitoire de Gestion,
G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTMAN et MILLER : Nature 1953, 7 november 868 - Vol 172, « *a disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia* ».

2. AUZEPI P. et BOIVIN P. : Lanémie hypoplastique congénitale du petit enfant. (Syndrome de Blackfan-Diamond) - n° spécial « *aplasies médullaires constitutionnelles* ».
Médecine Infantile, Paris 1962, 69, n° 10, décembre, pp. 599-608. Bibliog. pp. 607-608 (40).

3. BADETTI L. : 29-15-6618 - 6 Parc Cunéo-d'Ornano, 20 Ajaccio - « *Evolution sur six ans d'une anémie de Blackfan-Diamond* ». Pédiatrie, Fr. (1967), 22, n° 5, 588-90.

4. BENTEGEAT et Coll. : Pancytopénie idiopathique chronique chez l'enfant « *Annales de Pédiatrie* », 2 février 1968-378/P 122.

5. BENTEGEAT J. (et al.) : « *Le devenir éloigné de l'enfant atteint d'anémie de Blackfan-Diamond* ».
Revue de Pédiatrie, Paris 1968, 4, n° 4, Juillet-Août, pp. 247-255.

6. J.BERNARD : Vie médicale 1954, « *Anémie hypoplastique du petit enfant* » (Blackfan-Diamond).

7. BERNARD J. et BESSIS M. : Hématologie Clinique, « *Anémie de* Blackfan-Diamond », Paris Masson 1958, pp. 252-255.

8. BERNARD J. (et al.) : « *Anémie de Blackfan-Diamond* ». Nouvelle Revue Française d'Hématologie, Paris 1962, 2, n° 5, septembre-octobre, pp. 721-739 (44).

9. J. BERNARD-MATHE-NAJEAN : « *Contribution à lEtude Clinique et physiopathologique de la maladie de Fanconi* ». Rev. F. Etude clinique et biologique, 1958 III 599-612.

10. J. BENARD, INCEMAN, HOVASSE : « *Anémies hypoplastiques du petit enfant* ». Sem. hôpitaux Paris, octobre 1951, pp. 2985 à 2994.

11. J. BERNARD, F. INCEMAN et Madeleine HOVASSE : « *Anémies hypoplastiques du petit enfant* ». Arch. F. péd. 1951.

12. N. CASTAING : « *Anémies de l'enfant* ». Provence médicale Déc. 1968 36, 4° 12, 15-23.

13. CASTEL-ROCHE JOUSSELIN : « *A propos d'un cas d'anémie de Diamond-Blackfan* ». Ouest médical 26 mars 1967, 20, p. 391 à 394.

14. CATHIE : « *Erythogenesis imperfecta* ». Arch. dis childhood 1950, 25, 124, 313, 324.

15. CLAVEL : « *Trouble du M. du tryptophane et anémie hypoplastique congénitale* ». Semaine des Hôp. de Paris, 6 février 1955, 419-520 - 31.

16. Y. COUTEL-MOREL-FAUCHET : « *Anémie de D.-B. Evolution d'un cas suivi depuis plus de 6 ans* ». Ouest médical 1967, 25 octobre, 20, 1148-51.

17. DACIE J.-V. - SMITH et Coll. : « *Refractory normoblastic anaemia. A clinical and his Haematological study of seven cases* ». Brit J. Haematol 1959-5-56.

18. W. Dameshek Shelley M. BROWN AND ARNOLD RUBIN : « *Pure Red Cell anemia and thymoma* » *Seminars in hematology* 1967, Vol. 4, n° 3 (july) 222-232.

19. DECHAMPS L. (et al.) : « *Anémie par défaut congénital de l'érythropoièse* ». Archives Françaises de Pédiatrie, Paris 1964, 21, n° 5, mai, pp. 551-560 graph. - Bibliog. p. 558-560.

20. DELBEK : « *Hemochromatose chez une enfant atteinte d'anémie de B.-D* ». Arch. Franc. de Ped. 1967, XXIV, 8 967.

21. BLACKFAN-DIAMOND : « *Atlas of the blood in children* », New-York 1944.

22. Dr. L.-K. DIAMOND and BLACKFAN, Boston : « *Hypoplastic anemia* am. Journal of Diseases of Children », 56, 464-467, 1938.

23. L.-K. DIAMOND, donald ALLEN and FRANK, B. MAGILL, MD BOSTON : « *Congenital hypoplastic anemia* ». Septembre 1961, Vol. 102, pp. 403-415. Progress in pediatrics. American journal of diseases of children.

24. DIAMOND - L.-K SHAHIDI : « *Tratment of aplastic anemia in* children ». Seminars in hematology, vol. 4, n° 3 (july) 1967.
D. ALLEN and L.-K. DIAMOND : « *Congenital (Erythroid) hypoplastic anemia cortisone treated* ». Amer J. Dis. child. septembre 1961, 102-3-416-423.

25. CL. DUPONT - J.-J. BOUQUIER - G. MALINVAUD : « *Maladie de Blackfan-Diamond avec hemochromatose et péricardite récédivante* ». Revue de médecine de Limoges, 14° 1 1970.

26. EILEEN M., O'NEILL and STEPHEN VARADI : « *Neonatal Aplastic Anaemia and Fanconi's Anaemia* ». Archives of disease in childhood, August 20, 1962, childhood, pp. 92 à 94.

27. ELIACHAR E. (et al.) : « *Anémie de Blackfan-Diamond avec étude familiale du métabolisme du tryptophane* ».
Semaine des Hôpitaux, Paris, *Annales de Pédiatrie*, 1966, 42, n° 11-3, 2 mars, pp. 645/p. - 165 - 648/p. 168, tabl. 1 référence p. 648/p. 168.

28. S. FIRZLI : « *Anémies hypoplastiques de l'Enfance* ». Rev. Méd. M.O. 1956.

29. OD ; FISHER and F.M.B. ALLEN : « *Erythogenesis imperfecta or congenital hypoplastic anaemia (Diamond-Blackfan type).*
11 may 1953, archives of disease in childhood.

30. FREDERICK A FLATOW, MD and EMIL J. FREIREICH MD : « *effect of splenec tomy on the response to platelet transfusion in three patients with aplastic anaemia* » *new england journal of medicine* », 274 (5) 242.248, February 3, 1966.

31. FONTAN A. (et al.) : « *Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson* ». Semaine des Hôpitaux (La), Paris, *Annales de Pédiatrie*, 1959, 35, n° 24/5, 24 mai, pp. 1800/p. 286 - 1807/p. 293, tabl. 2 références p. 1807/p. 293.

31 bis C. GASSER : « *Aplastiche anamie chronische erythroblastophthise und cortison* », Schw. Med Woch Nr 50 1951.

32. DESPOSITO, MD, Juinichi Akatsoka, M.D.L. GILBERT Thatcher, MD, and Nathan J. Smith : « *Bone marrow failure in pediatrics patients* » the journal of Pediatrics, may 1964.

33. GILMAN P.-A., HOWELL B.-R. : « *Coïncidence d'une anémiehypoplastique et d'une histidinémie* », J. Pediat. 1969, 75, (5) 878-880.

34. GORDON et VARADI : « *Congenital hypoplastic anaemia (pure red. cell anaemia) with periodic erythroblastopenia* ». Lancet London 1962 10, n° 7224, Tel. 10 296-299.

35. W. HATHAWAY, Robert John Githens, Wih. R. BLACKBRUN, M.D. VINCENT FULGINITI, and HENRY KEMPE : « *Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically déficient children* » the new england Journal of medecina.

36. W. HATHAWAY, Robert W. Brangle, Thomas Nelson and Irene E. Roeckal, MD. : « *Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobuline mia : graft - versus host réaction* ». The journal of Pediatrics. May 1966, 713-722.

37. HERMAN W., HYATT, SR. MD FAAP : « *Congenital hypoplastic anaemia* ». Archives of Pediatrics, pp. 217 à 222. June 1962.

38. T.-J. HILDNER - R. W. Monto and J. W. Rebuck : « *Congenital erythroblastic hypoplasia treatment of transfusion hémoside rosis with Desforrioxamine B* », henry Ford Hosp. Med. Journal, Vol. 16, n° 2, 1968.

39. HYATT, H.W. Sr. T7/Kld - T/7 K8c3a : « *Congenital hypoplastic anemia. Report of a Case recognized in infant at 3 days of age* ». Archives of Pediatrics, New York 1962, 79, n° 6, June, pp. 217-222, Bibliog. p. 222.

40. J. IBRAHIM et Coll. : « *A case of red cell Aplasia in a Negro Child* ». Arch. Dis. Childh - 1966 - 41, 213.

41. A. KASS - A. SUNDAL : « *Anaemia hypoplastica congenital - Report ofa case treated with adrenocorticotropin with effect* ». Acta paediatrica 42 - 265 - 281, May 1953.

42. E. MCKAY : « *Congenital hypoplastic anaemia. Report of Two cases* ». Archives of disease in childhood, 25 July 1962 - 663.666.

43. A. KILLANDER - KARL-MARTIN and STIF-SJOLIN : « *Idiopathic aplastic anaemia in children. Résults of androgen treatment* ». Acta Pedia Scand 58-1014 - 1969.

44. KUNZER, W. et DENZ - C. : « *Zur Prednisontherapie der Blackfan-Diamond Anamie.* »
Deutsche Medizinische Wok Henschrift. Stuttgard 1966, 91, n° 39, 30 September, pp. 1709-1712, illus. tabl. n graph. Bilibliog. p. 1712.

45. LE BALLE J.-C. : « *L'anémie hypoplastique congénitale (syndrome de Blackfan et Diamond)* ». Semaine des Hôpitaux - Paris 1964 40 n 19 20 avril - pp. 1148-1154. 3 références, p. 1154.

46. L'HIRONDEL J. (et al.) : « *Anémie de Blackfan-Diamond et dysostose métaphysaire récessive autosomique (type Maroteaux - McKusick)* ». Archives Françaises de Pédiatrie - Paris 1967, 24, n° 7 - Août - Septembre, p. 822.

47. M. LELONG - R. Joseph, C. POLONOWSKI Colin : « *Anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (B.D.)* ». Archives F. de Pédiatrie VIII 1951 - 473 - 489.

48. LEMASSON (m.) : « *A propos d'un cas d'anémie de Blakfan-Diamond - Etude clinique, biochimique et thérapeutique. Thèse Doct* ». Méd Lyon - 1966 - Dijon.

49. LORENZO Y IBARRETA J. (et al.) : « *Anemia arregenerativa del recien nacido. (Typo Joseph Blackfan-Diamond)* ».
Archivos de Pediatria del Urugay - Montevideo 1961 - 32 - n° 9 enero, pp. 15 - 23.

50. M. LOPEZ - LINARES del PRADO Y. G. MUNOZ PEREZ : « *Anemia de Diamond-Blackfan - 2 casps* ». Rev. Esp. Pediatrie 1965 - 21 - 33-37.

51. LONGO NIAOLINI PARRI : « *L'équipement chromosomique de l'anémie de D. et B.* », 1967.

52. CARLO MARINI - DANTE BORTESI : « *Anemia ipoplastica cronica tipo Blackfan-Diamond* ». Clin. Péd. 195 4/36 - 483 à 500.

53. MADEC - DUBIN - GUENEL BERNARD : « *Sur la signification diagnostique et pronostique des variations de quelques activités* Erythrocytaires au cours des divers syndromes anémiques. » Arch. Biol. Cliniq. 1967, 25, 7, 9 889-901.

54. MALINVAUD. « *Traitement par la desferioxamine d'une hemochromatose transfusionnelle survenue au cours d'une anémie de Blackfan-Diamond* ». 5e congrès national de transfusion sanguine. Montpellier 4-8 juillet 1964.

55. R. MAURUS et J. FONTEYNE : « *L'anémie de Blackfan-Diamond* ». Acta Paediatrica - Belgica. Vol 17 Fos 4-1963.

56. Y. NAJEAN : « *Diagnoctic des aplasies médullaires du jeune enfant* ». Sem. hôpit. 20 avril 1964, 40 - 155-60.

57. NASROLLAHT SHAHIDI, M.D. and Louis V. DIAMOND : « *Testosterone induced remission in aplastic anaemia of both acquired and congenital types* ». May 11.1.1961 the new england Journal of Medecine, vol 264 - Numberlg, p. 953-967.

58. NICOLINI - MARCA - PANI : « *Risultati con il trattamento con desferri oxamina delle emosiderosis post-trasfusi onali in un caso di anemia ipoplastica congenita tupo Joseph Blackfan-Diamond* ». Minerva pediatrica 1951 - p. 1590-1591.

59. NICOLINI - SPINELLI : « *Ferrocinétique de l'anémie hypoplastique congénitale de J. Blackfan-Diamond sur un cas* ». Minerva pediatrica 19 - 528-530, 1967.

60. NATHANJ. SMITH, MD ; J.M. PRICE, PH.D., R.R. BROWN, PH.D. and R.L. MOON, B.S. : « *Urinary excretion of tryptoph an metabolites by patients with congenital hypoplastic anemia* ». American J. of Dis of Children 140/752.

61. D.W. O'GORMAN HUGUES : « *Hypoplastic anaemia in infancy and childhood erytroid hypoplasia* ». 7 July 1969 - Archives of disease in childhood 349-361.

62. OLIVERA et Coll. : « *Anemia hypoplastica conjenita* ». Sangre 1959 4-51-60.

63. EILEN M. O'NELL and STEPHEN VARADI : « *Neonatal aplastic anaemia and Fanconi's anaemia* ». August 20 1962 - Archives of disease inchildhood.

64. POLONOVSKI : « *Anémies génotypiques du nourrisson* ». J. SC. médicales 1970 de Lille - T. 88 - N° 1.

65. RAVAILLE, C. et RAVAILLE-MAUER, M.L. : « *Deux cas de maladie de Blackfan-Diamond dans la même famille, avec bifidité du pouce et résultat favorable du traitement hormonal chez l'aîné* ». Pédiatrie - Lyon - 1965 - 20 - N° 1 - Janvier-Février - pp. 51-61, tabl. graph. Bibliog. p. 61.

66. REVOL et GERMAIN : « *Les insuffisances médullaires globales et dissociées de l'enfant* ». Tome XIV - N° 32 - Revue du Praticien 1964 ; 4047 - 4057 11 décembre.

67. REVOL BOTHIER : « *Le risque de sidérose dans les transfusions* répétées au cours de syndrome de B.D. Intérêt de la desferioxamine ». Congrès (5e) national de T.S. - Montpellier 4-8 juillet 1964.

68. REVOL L. et BOTHIER F. : « *A propos de trois cas certains et deux cas probables d'érythroblastopénie de Blackfan-Diamond. Quelques considérations thérapeutiques* ».
Nouvelle Revue Française d'Hématologie - Paris 1962 - N° 5 - Septembre - Octobre, pp. 770-773 graph.

69. REVOL - JEUNE - DUHOUX : « *Myelogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfance type B.D. - deux cas personnels* ». Sang - 1956 - 27 - n° 6 - 572-579.

70. SACREZ R. (et al.) : « *Anémie de Blackfan-Diamond associée à* des malformations multiples ». (In : Journées (16e) du nouveau-né, du prématuré et du nourrisson (1) Paris 18-19 octobre 1965). Médecine Infantile - Paris 1965 - 72 - N° 7 - Août-Septembre - pp. 493-499 - illus. tabl.

71. SANDRA J., SILINK and BARRY G. FIRKIN : « *An analysis of hypoplastic anaemia with special reference to the use of oxymetholone - In its therapy* ».

72. « *Les anémies de l'enfance* ». Laboratoires Sarget 1970 - 2e édition.

73. SARROUY, CABANNES, GILLOT, ROFFI, SENDRA : « *Anémie subaigüe curable du nourrisson avec hypoplasie médullaire et hématopoeise hépatosplénique* ». - Sang 1958 - 302-312.

74. SEEMANN N. : « *Progressive transfusion siderose mit pluriglandularer endokrinopathie bei angeborener aplasticher anamie (Blackfan-Diamond-Syndrom)* ».
Deutsche Medizinische Wochenschrift, Stuttgart 1967 - 92 n° 30 - 28 Juli, pp. 1338-1342, pl. illustrées, p. 1345, Bibliog. p. 1342 (39). Résumé en anglais et espagnol, pp. 1371 et 1372.

75. SELIGMANN M. (et al.) : « *Anémie hypoplastique familiale* ». Nouvelle Revue Française d'Hématologie, Paris 1963 - 3 n° 3 - Mai-Juin, pp. 209 - 220 - tabl. graph. - Bibliogr. p. 220. Résumé en anglais.

76. SELIGMANN M. : « *Les anémies hypoplastiques - Sang organes hématopoiétiques* ». Mise à jour 1964 - 1938-89.

77. NASROLLAM SHAHIDI K.-L. DIAMOND : « *Testoterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types* ». May 1961 - The new England Journal of Medecine.

78. SANDRA J., SILINK and BANY FIRKIN : « *An analysis of hypoplastic anaemia with special reference to the use of oxymetholone its therapy* ».

79. Carl SMITH 1949 : Blood : the journal of hematology. « *Chronic congenital aregenerative anemia (pure red cel anemia) associated with iso-immunisation by the blood group factor A* ».

80. TADA KEIYA (et al.) : « *Anémie congénitale hypoplastique* ». Archives Françaises de Pédiatrie - Paris 1958 15 n° 2 - pp. 183 - 194 - tabl. graph. - Bibliog. pp. 193-194.

81. TARTAGLIA A.P. et Coll : « *Anomalie chromosomique et hypocalcemie dans l'hypoplasie érythroide congénitale* ». A.M.J. Méd. décembre 1966 - 41 - 46 - 99α - 999.

82. WEILL - BARUCH - J.C. LE BALLI : « *Anémie hypoplastique congénitale syndrome de Blackfan-Diamond* ». Arch. Françaises de pédiatrie 1965 - 22 (10) - 1228-1229.

83. WOLF W., ZUELER, Carl SMITH, P. STURGEON : « *Hypoplastic anemia of childhood* ». Panels in therapy - 303 - 309.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 15

HISTORIQUE 23

OBSERVATION PERSONNELLE 29

1. - Début de la maladie 31
2. - Evolution clinique, hématologique de la maladie ... 33
3. - Résumé de l'observation 49

COMMENTAIRES DE NOTRE OBSERVATION 49

ETUDE DE LA MALADIE DE BLACKFAN-DIAMOND 53

I. - Etude Clinique 55
II. - Hématologie 60
III. - Biochimie 64
IV. - Problèmes de diagnostic 68

PHYSIO-PATHOLOGIE 73

I. - Hypothèses anciennes actuellement non retenues .. 75
II. - Hypothèses récentes 77

THERAPEUTIQUE 83

I. - Transfusions 85
II. - Médications erythropoiétiques 89

PRONOSTIC 97

I. - Rémissions 99
II. - Evolution fatale 101

CONCLUSION 103

BIBLIOGRAPHIE 107

Imprimerie Saint-Joseph
36, rue Eugène-Ténot - Tarbes